Aus dem pathologischen Institut der Universität München.
(Vorstand: Prof. Dr. M. Borst.)

Die Eierstocksüberpflanzung, speziell bei Säugetieren.

Zugleich ein Beitrag zur Frage der Transplantationsimmunität.

Mit 1 Tafel.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

in der gesamten Medizin

verfasst und einer hohen medizinischen Fakultät

der k. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Anatol Tschernischoff

aus St. Petersburg.

Jena 1914
Verlag von Gustav Fischer.

Aus dem pathologischen Institut der Universität München.
(Vorstand: Prof. Dr. M. Borst.)

Die Eierstocksüberpflanzung, speziell bei Säugetieren.

Zugleich ein Beitrag zur Frage der Transplantationsimmunität.

Mit 1 Tafel.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

in der gesamten Medizin

verfasst und einer hohen medizinischen Fakultät

der k. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Anatol Tschernischoff
aus St. Petersburg.

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

Jena 1914
Verlag von Gustav Fischer.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität München.

Referent: Prof. Dr. M. Borst.

Abdruck aus den „Beiträgen zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie“, begründet von Ziegler, herausgegeben von Aschoff und Marchand. (Bd. LIX H. 1.)

Meinen Eltern.

Meinen Eltern.

Inhaltsübersicht.

Seite

Einleitung 7

I. Begriff und Arten der Ovarialtransplantation . . 11

II. Operationstechnik 13

III. Autoplastik 18

IV. Homöoplastik 24

1. Einfache Homöoplastik, ohne Vorbehandlung des Empfängers. 24

2. Homöoplastik, nach Lebervorbehandlung des Empfängers . . 31

3. Homöoplastik, unter Verwendung von bei vorbehandelten Tieren exstirpierten Ovarien 40

V. Heteroplastik 44

VI. Transplantation auf Männchen 46

Schlußwort 48

Literaturverzeichnis 49

Erklärung der Abbildungen 51

Einleitung.

Wie so manch andere Frage auf dem Gebiete der medizinischen Forschung ist auch die Frage der Ovarialtransplantation aus einem praktischen Bedürfnisse heraus entstanden.

Schon lange war es bekannt, daß die Kastration eine ganze Reihe von durchgreifenden Veränderungen im somatischen und psychischen Habitus sowohl des Tieres, als auch des Menschen hervorrufe; auch machte man sich diese Erfahrung (auch in der Heilkunde: Osteomalacie und andere Erkrankungen) vielfach zunutze.

In der Regel aber gehörten die nach Wegfall der ovariellen Funktion eintretenden Ausfallserscheinungen zu den durchaus unwillkommenen Folgen entsprechender operativer Eingriffe.

Von vielen Seiten allerdings wurde ein direkter, kausaler Zusammenhang zwischen dem Auftreten dieser sog. „Ausfallserscheinungen" und dem Wegfall der Keimdrüsenfunktion entschieden in Abrede gestellt. In jüngster Zeit werden wieder Stimmen laut, die diesen Zusammenhang bestreiten. Dubois deutet die mannigfaltigen psychischen und nervösen Symptome der weiblichen Kastraten als Ausfluß einer allgemeinen nervösen Veranlagung, bei der die betreffenden Erscheinungen noch bedeutend aggraviert werden (s. auch E. Mosbacher und E. Meyer u. A.). Kehrer teilt diesen unbedingt ablehnenden Standpunkt nicht im vollen Maße: seiner Meinung nach sollten wir uns allerdings in der Wertung der Ausfallserscheinungen viel vorsichtiger verhalten, als das früher geschehen ist; er betont jedoch zugleich, daß ihre Entstehung, wenigstens

partiell, sicherlich auf den Wegfall der Eierstockfunktion zurückzuführen sei.

Wir haben das Problem bisher nur von der negativen Seite erfaßt. Sehr wichtig dürfte wohl auch die Beantwortung der Frage erscheinen, welche positive Bedeutung denn eigentlich der Keimdrüse, in unserem Falle dem Ovarium, zukomme?

Ich möchte hier nicht das ganze Problem der inneren Sekretion aufrollen, kann aber nicht umhin, einige wenige der markantesten Tatsachen aus diesem Gebiete hervorzuheben.

Für die Bildung der innersekretorischen Produkte des Eierstocks kommen, aprioristisch betrachtet: der follikuläre Apparat, das Corpus luteum und die interstitielle Drüse in Betracht. Auf experimentellem Wege konnte gezeigt werden, daß den Follikeln keine innersekretorische Funktion zufällt. Auf Grund zahlreicher Versuche stellte Fraenkel fest, daß das Corpus luteum eine wichtige Rolle bei dem Auftreten der Menstruation und bei der Einnistung und Weiterentwicklung des Eies in der Uteruswand spiele. Doch lehrten einige am Menschen gewonnene Erfahrungen, daß das Fortbestehen einer Schwangerschaft an die Gegenwart eines Corpus luteum nicht strikt gebunden sei.

Die Fraenkel'sche Theorie fand eine weitere Stütze in den Versuchen von Leo Loeb, der den Beweis einer inneren Abhängigkeit der Deciduaausbildung mit der Funktion des gelben Körpers erbrachte.

In neuerer Zeit fanden Robert Meyer und Karl Ruge II auf Grund eingehender sorgfältiger Untersuchungen, daß die Menstruation in die Zeit der höchsten Blüte des Corpus luteum fällt.

Von den weiteren Funktionen des gelben Körpers sei noch auf seine angeblich entgiftende Wirkung gegenüber verschiedenen im Organismus auftretenden Stoffen, und auf seinen hemmenden Einfluß auf die Entwicklung der Graaf'schen Follikel hingewiesen.

Sicherlich erscheint das Corpus luteum nicht als die einzige Quelle der innersekretorischen ovariellen Produkte: eine wichtige Rolle im Haushalte des Organismus muß auch den „Zwischenzellen" (auch Harz'sche, Segmental-, Theka-Luteinzellen [Seitz], interstitielle oder „Pubertätsdrüse" [Steinach] genannt) zugeschrieben werden.

Vor Eintritt der Pubertät sind es gerade die Zwischenzellen, die durch ihre Funktion den gesamten geschlechtlichen Charakter des Individuums bestimmen, auch werden diese Zellen vor der Pubertätszeit vergrößert aufgefunden. Die gleiche Vergrößerung erfahren sie zur Zeit der Menstruation; am sinnfälligsten tritt jedoch ihre Hypertrophie während der Gravidität in Erscheinung. In den ersten drei Schwangerschaftsmonaten wächst das Corpus luteum weit über die gewöhnlichen Größenverhältnisse hinaus. Vom vierten Monat an beginnt seine all-

mählich erfolgende Involution und die damit Schritt haltende mächtige Ausbildung der interstitiellen Drüse.

Vermutlich geht der Impuls zu dieser bedeutenden Entfaltung des Zwischenzellenapparats von den Zotten des Chorion aus, und so finden wir auch eine entsprechende Vermehrung und Vergrößerung der Zwischenzellen bei Blasenmole und Chorionepitheliom.

Die große funktionelle Bedeutung der interstitiellen Drüse wurde vor kurzem (1912) in eklatanter Weise durch Versuche von Steinach (auf die ich noch weiter unten ausführlich zu sprechen kommen werde) erwiesen. Steinach ist in manchen Fällen durch Ovarialtransplantation auf nicht geschlechtsreife kastrierte Männchen eine Isolierung der Zwischenzellen gelungen. Die von ihm ausgeführten Transplantationen bewirkten eine vollständige Umstimmung des geschlechtlichen Charakters beim männlichen Empfänger, nicht nur in somatischer, sondern auch in psychischer Hinsicht. Da diese Resultate auch dann zu verzeichnen waren, wenn sich im eingeheilten Pfropfreis ausschließlich Zwischenzellen erhalten hatten, so mußte angenommen werden, daß diese Veränderung auf Rechnung der inneren Sekretion gerade dieser Zellen zu setzen sei.

Hiermit scheint mir — mutatis mutandis — die von Seitz (Lit. Nr. 64 p. 51) formulierte These: „Die innere Sekretion der Ovarien übt auf die Entwicklung der geschlechtlichen Eigenart des Weibes einen protektiven Einfluß aus“ nicht mehr unbedingt annehmbar. Eine morphogenetische Wirkung kann, nach den Versuchen von Steinach, m. E. nicht mehr geleugnet werden.

A. Louise Mc. Ilroy machte bei ihren Transplantationsversuchen die Beobachtung, daß die Corpora lutea in erster Linie der Degeneration verfallen, daß die Follikel eine cystische Entartung erleiden, und daß die Zwischenzellen am längsten unverändert bleiben und die Ernährung des Uterus zu regeln scheinen. Aus eigener Erfahrung bei homöoplastischen Ovarientransplantationen kann ich diese Befunde vollauf bestätigen.

Auf Grund all der bisher besprochenen Tatsachen kommen wir zu dem Schluß, daß die wichtigste innersekretorische Komponente des Ovariums die interstitielle Drüse ist, und daß dem Corpus luteum eine gewisse Bedeutung bei dem Zustandekommen der Menstruation und bei der Gravidität zukommt.

Diese Feststellung ist, wie ersichtlich, für die Bewertung therapeutischer, gegen Ausfallserscheinungen gerichteter Maßnahmen, von grundlegender Bedeutung und gibt uns einen Fingerzeig für die hier am zweckmäßigsten einzuschlagenden Wege. Die kausale Behandlung der Ausfallserscheinungen kann auf 3fache Weise erfolgen: 1. durch prophylaktische Erhaltung und autoplastische Implantation von noch gesunder Ovarialsubstanz im Körper der Operierten; 2. durch Verabreichung von Ovarialpräparaten, und schließlich 3. durch Vornahme von homöoplastischen Eierstocküberpflanzungen.

Eine prophylaktische Einpflanzung von Ovarialresten könnten wir eigentlich nur in dem Falle vornehmen, wenn wir uns aus diesem Eingriff, auf Ergebnisse autoplastischer Ovariumüberpflanzungen gestützt, einen gewissen Erfolg versprechen könnten.

Die Ovotherapie ist wiederum aufs innigste mit verschiedenen, der definitiven Lösung noch harrenden Problemen verbunden. Eine völlige Klärung der innersekretorischen Funktion der Ovarien ist unbedingte Voraussetzung für entsprechende therapeutische Erfolge; abgesehen davon, daß noch verläßliche Methoden zur Isolierung der verschiedenen integrierenden Bestandteile des Ovariums gefunden werden müßten.

Als letzte Möglichkeit fällt noch die Ovarientransplantation schwer ins Gewicht, wobei uns hier in erster Linie die Tatsachen interessieren müßten, ob denn die überpflanzten, Körperfremden Eierstöcke anheilen können, und welche Bestandteile des Pfropfreises sich am längsten erhalten.

Bevor wir uns aber dem Studium der auf tierexperimentellem Wege gewonnenen Erfahrungen über die Ovarientransplantation zuwenden, erscheint es geboten, einen allgemeinen geschichtlichen Überblick über die Anfänge der Eierstocküberpflanzung zu geben.

Soviel aus der einschlägigen Literatur zu ersehen ist, wurden die ersten, allerdings erfolglosen Ovarientransplantationen — von ROMANES (1895) ausgeführt (s. MARSCHALL and JOLLY, Transactions of the &c.).

Unabhängig von ihm kam später CHROBAK auf den Gedanken, die nach Oophorektomie auftretenden Ausfallserscheinungen durch Ovarientransplantationen zu bekämpfen. Um einen gewissen Anhaltspunkt für den zu erwartenden Erfolg zu haben, veranlaßte er seinen damaligen Assistenten KNAUER, entsprechende Voruntersuchungen an Tieren anzustellen. Die erste Versuchsreihe an Kaninchen datiert vom Februar 1895, konnte aber nicht zu Ende geführt werden, da die operierten Tiere aus Versehen zu anderen Zwecken benutzt wurden. Deshalb wiederholte KNAUER seine Versuche im Juli desselben Jahres an anderen Tieren. Die gewonnenen Resultate wurden Mitte Mai 1896 im Zentralblatt für Gynäkol., Nr. 20, veröffentlicht.

Doch war bereits im Oktober 1895, in „New York's Medical Journal" ein Aufsatz erschienen, in dem ROBERT T. MORRIS über zwei von ihm ausgeführte Ovarialtransplantationen bei Frauen berichtete. Aus der Literatur waren nämlich MORRIS' Fälle bekannt geworden, bei denen nach beiderseitiger Oophorektomie Konzeption und Schwangerschaft eintraten. Seiner Meinung nach handelte es sich dabei um Zurücklassung von Ovarialsubstanz jenseits der um den Eierstockstiel gelegten Ligatur; der Ovarialrest sei unversehrt und funktionstüchtig geblieben, und habe Ovula geliefert; diese gelangten, nach event. eingetretenem Abgleiten der Tubenligatur, in den Uterus, nisteten sich ein und entwickelten sich weiter.

Von diesen Erwägungen ausgehend hielt sich MORRIS für berechtigt bei oophorektomierten Frauen die Eierstocküberpflanzung vorzunehmen, einmal um den Organismus der sekretorischen Wirkung der Ovarien nicht zu berauben und zweitens, um den betreffenden Frauen die Konzeptionsfähigkeit zu erhalten. Zugleich sollte dieses Verfahren der Berechtigung zur Mitentfernung des Uterus den Boden entreißen. Der Zeitpunkt, in dem diese beiden ersten Ovarientransplantationen bei der Frau ausgeführt worden sind, ist im Originalartikel nicht näher präzisiert.

Wir beabsichtigen hier keine Prioritätsfragen zu entscheiden, wollen uns aber doch die Tatsachen vor Augen halten, daß die ersten erfolglosen Transplantationen von Ovarien von ROMANES unternommen wurden, — daß MORRIS und CHROBAK fast gleichzeitig und völlig unabhängig voneinander auf den Gedanken kamen, die Ovarientransplantation zu therapeutischen Zwecken zu verwenden, wobei MORRIS, als erster, die erfolgreiche Eierstocküberpflanzung bei der Frau, KNAUER aber — auf CHROBAK's Veranlassung — als erster von Erfolg gekrönte Tierexperimente ausführte.

Seitdem ist diese Frage von vielen Forschern experimentell nach den verschiedenen Richtungen hin untersucht worden; auch haben sich die Fälle von bei Frauen vorgenommenen Ovarientransplantationen gehäuft, so daß es z. Z. von einem gewissen Interesse sein dürfte, in den erzielten Resultaten Umschau zu halten und die Methode als solche zu bewerten.

In der vorliegenden Arbeit wollen wir uns zunächst ausschließlich mit der Frage der Eierstocküberpflanzung bei Säugetieren, nebenbei aber auch mit dem Problem der Transplantationsimmunität, beschäftigen.

I. Begriff und Arten der Ovarientransplantation.

Unserer Meinung nach sollte man unter einer Eierstocktransplantation einen chirurgischen Eingriff verstehen, durch den der Eierstock aus seinem ursprünglichen Zusammenhange mit der Umgebung entweder total oder partiell, d. h. mit Erhaltung eines Stieles, herausgelöst und an eine andere Stelle in demselben oder in einem anderen Organismus verbracht wird.

Es gibt sehr verschiedene Arten der Eierstocküberpflanzung, je nachdem das betreffende Organ nur innerhalb desselben Tieres oder Menschen seinen Sitz wechselt oder auf einen anderen übertragen wird. Wir unterscheiden zweckmäßigerweise vier Kategorien von Ovarientransplantationen: die Auto-, Homöo-, Heteroplastik und die Überpflanzung auf Männchen.

Die autoplastische Eierstocküberpflanzung bedarf eigentlich keiner weiteren Erklärung.

Die Bezeichnungen der drei letzten Arten von Transplantation werden sehr verschieden gedeutet. Bald wird unter Homöoplastik die Eierstockvertauschung zwischen Individuen der gleichen Art oder Gattung, ohne jede Rücksicht auf das Geschlecht der Versuchstiere, verstanden; wieder in anderen Fällen wird die Übertragung der Eierstöcke auf Männchen als Heteroplastik bezeichnet usw.

Es leuchtet ja ohne weiteres ein, daß eine zusammenhängende Darstellung und eine kritische Prüfung des kasuistischen Materials vom methodologischen Standpunkte nur dann als einwandfrei zu bezeichnen wäre, wenn alle gleichartigen Versuchsreihen unter die gleichen Rubriken untergebracht würden. Es erscheint also dringend geboten, sich über die einzelnen Begriffe der Transplantationsarten zu verständigen.

Eierstockvertauschung bei Weibchen bezeichne ich, je nach der Gleichheit bzw. Ungleichheit der Gattung oder Art, als Homöo- bzw. Heteroplastik. Die Bezeichnung „Homöoplastik“ will so viel sagen, als daß der Spender und Empfänger zur gleichen Art gehören. So spreche ich von „homöoplastischer Ovarientransplantation“, wenn die Eierstöcke zweier Kaninchen oder Hündinnen usw. vertauscht werden. Die Einpflanzung einer vom weiblichen Kaninchen stammenden Keimdrüse auf eine Hündin rechne ich zur „Heteroplastik“, da die Versuchstiere zu verschiedenen Gattungen gehören.

Schließlich könnte man ja auch die verschiedenen Mischformen, z. B. Auto- und Homöoplastik, oder Homöo- und Heteroplastik bei einem und demselben Versuchstier usw. in Gruppen für sich einteilen, von der Ansicht ausgehend, daß die einzelnen unter sich fremdartigen Eierstöcke sich gegenseitig direkt oder indirekt beeinflussen könnten. Wie ich gleich zeigen werde, liegt aber weder eine theoretische noch praktische Notwendigkeit für die Einführung besonderer Mischformrubriken vor.

Nehmen wir den Fall an, daß bei einem Kaninchen eine auto- und eine homöoplastische Ovarientransplantation ausgeführt worden ist. Hier drängt sich vor allem die Frage auf, welcher Art diese Wechselwirkung zwischen Pfropfreis und Organismus bei jedem einzelnen oder bei den Transplantate sein könnte.

Stellen wir uns dabei auf den Standpunkt Abderhalden's in Beziehung auf Entstehung und Wirkung von Abwehrfermenten bei parenteraler Zuführung von körper-, plasma- oder zellfremden Stoffen, so ergibt sich etwa folgendes: das eigene Ovarium wird nach Überpflanzung als körpereigenes Organ, resp. Stoffkomplex, keine Bildung von Abwehrfermenten hervorrufen, und leidet bloß mehr oder weniger schwer an der zu seinen Ungunsten eingetretenen Veränderung der Ernährungs- und Druckverhältnisse.

Unter einem davon etwas verschiedenen Gesichtswinkel müssen die das weitere Schicksal des Pfropfreises bestimmenden Bedingungen beim homöoplastisch transplantierten Ovarium betrachtet werden. Als bedingt körperfremde Gewebsmasse regt es den Organismus zur Bildung von Abwehrfermenten an, woraus sich eine Vermehrung der das übertragene Ovarium treffenden negativen Faktoren ergibt.

Das Beispiel lehrt uns auch, daß eine gegenseitige Beeinflussung der Pfropfreiser gar nicht zustande kommen kann (s. auch die entsprechenden Ergebnisse von Schöne, l. c.), da die Abwehrfermente bloß das fremde Organ angreifen. Man könnte a priori annehmen, daß die vom fremden Ovarium in die Körpersäfte abgegebenen Stoffe irgendeinen Einfluß auf den Stoffwechsel haben könnten; dabei darf aber nicht vergessen werden, daß die Körperzellen des Empfängers auf die fremden Hormone nicht eingestellt sind, und daß die Ausnutzung der indivi-

duumfremden Stoffe, bei verhältnismäßig geringer Menge, bloß auf dem Wege eines allmählich vor sich gehenden, stufenweisen Abbaues erfolgen kann; die Stoffe als solche kommen also nicht zur Wirkung.

Theoretisch betrachtet wäre noch eine weitere Möglichkeit denkbar, nämlich die, daß Spaltungsprodukte der fremden Hormone oder anderer vom homöoplastiseh transplantierten Ovarium stammenden Stoffe auf den Organismus, und also auch auf den autoplastisch überpflanzten Eierstock, eine toxische Wirkung auszuüben vermöchten. Die Menge dieser eventuell in Betracht kommenden Stoffe kann, abgesehen von ihrer rein hypothetischen Existenzmöglichkeit, nur eine verschwindend kleine sein, so daß in demselben Grade auch ihre Bedeutung eingeengt werden dürfte.

Die gleichen Erwägungen gelten auch, selbstverständlich, für alle anderen Mischformen der Ovarialtransplantation. Da uns ein unmittelbarer Vergleich der in diesen Fällen gewonnenen Einzelresultate mit reinen Eierstocküberpflanzungen noch dazu zeigt, daß in der Tat eine Verschiedenheit in den Ergebnissen der beiden Versuchsreihen nicht vorliegt, so fühlen wir uns um so mehr berechtigt, eine weitere systematische Gliederung des kasuistischen Materials zu unterlassen.

II. Operationstechnik.

Diesen allgemeinen, prinzipiellen Betrachtungen über die verschiedenen Transplantationsarten wollen wir nun die Besprechung eines sehr wichtigen Kapitels in der Lehre von der Ovarientransplantation, nämlich die Frage der Operationstechnik, anschließen.

Wie oben bereits angedeutet, hat das transplantierte Ovarium unter recht ungünstigen Ernährungsverhältnissen zu leiden. Bei der Autoplastik spielt der Wegfall einer regelmäßigen Durchblutung des Organs, eventuell auch noch die Drucksteigerung seitens der neuen Umgebung des Pfropfreises entschieden die Hauptrolle. Bei den übrigen Transplantationsarten kommt noch der Einfluß der Abwehrfermente hinzu.

Die Wirkung dieser Fermente vermögen wir vorerst nicht auszuschalten; also muß auch in solchen Fällen der Transplantation, genau wie bei Autoplastik, sich das Hauptaugenmerk auf eine möglichst günstige Gestaltung der Ernährung für den überpflanzten Eierstock richten.

Bei der Ausarbeitung einer entsprechenden zweckmäßigen Transplantationsmethode müssen aber die normalen Verhältnisse stets vor Augen gehalten werden, damit eine möglichst vollwertige Annäherung an die normalen Verhältnisse erzielt werden könne.

Wie bekannt ist, das Ovarium mittels eines Gekröses an der Wand der Peritonealhöhle frei beweglich befestigt, und ist dem in der Bauchhöhle herrschenden Drucke ausgesetzt.

Bei einer Autoplastik bestünde ja das Ideal darin, daß nach Vollendung der Operation sich sofort eine normale Durchblutung des Ovariums einstellen könnte und es dabei einem dauernden, nicht zu beseitigenden abnormen Drucke nicht ausgesetzt wäre.

Praktisch genommen ist aber eine exakte und vollständige Gefäßnaht aus verschiedenen Gründen nicht immer durchführbar; im Tierexperiment stößt man oft auf eine unwillkommene Zartheit im Bau der Gefäße; beim

Menschen auf die Unmöglichkeit, alle Gefäßbahnen wieder zu verwerten (z. B. bei der autoplastischen Transplantation eines aus einem Ovarialtumor ausgeschälten Organrestes). In solchen Fällen müssen wir vor allem danach trachten, einen möglichst innigen Kontakt des Pfropfreises mit dem Transplantationsboden herzustellen, um die Neubildung und Proliferation der Gefäße zu begünstigen.

Dabei dürfen aber die das Ovarium beherrschenden Druckverhältnisse nach Möglichkeit keine allzugroße Änderung erfahren.

Diese beiden Faktoren, die Wiederherstellung der normalen Ernährung und Meidung abnormer Druckverhältnisse am neuen Sitze des Transplantats, sind unter anderem für die Anheilung und für die möglichst schnelle Wiederherstellung der normalen Funktion von ausschlaggebender Bedeutung. Unter diesem Gesichtspunkte sollen all die verschiedenen Transplantationsmethoden bewertet werden.

Die Zahl der verschiedenen Überpflanzungsmethoden ist eine ziemlich große; wir finden alle möglichen Übergänge von der einfachsten Versenkung des Ovars in die Bauchhöhle bis zu der komplizierten Gefäßnaht nach Carrel und Guthrie.

Die einzelnen Autoren beschränkten sich in ihrer Wahl eines Transplantationsortes keineswegs und ausschließlich auf die Peritonealhöhle im weitesten Sinne des Wortes. Die Eierstöcke wurden subkutan (Halban), unter die Mamma (E. Sc. Carmichael), zwischen der oberflächlichen Fascie und dem Rectus abd. (Knauer und Marchese), in die Bauchwand selbst, intramuskulär (Limon) und auch in das Innere des Hodens (Borst-Burckhard, L.) oder der Niere (Mc. Ilroy) hinein verpflanzt. Diese Transplantationsorte können nicht gerade als die idealen bezeichnet werden. Vor allem fällt hier die ungewöhnliche Steigerung des äußeren Drucks auf die Ovarialoberfläche schwer ins Gewicht.

Im allgemeinen scheint uns die Transplantation in die Bauchhöhle hinein von viel größerer Bedeutung zu sein; diese wollen wir nun ausführlicher besprechen.

Als die einfachste Transplantationsmethode kann die bloße Versenkung des Ovariums in die Peritonealhöhle (ohne Fixation) bezeichnet werden (Rubinstein). Doch haften ihr verschiedene Mängel an: vor allem vermag der eingeführte Eierstock wegen der Darmperistaltik sich nur schwer irgendwo einzunisten, womit eine Erschwerung seiner Neubelebung durch Gefäßproliferation verbunden ist. Ein auf diese Weise transplantiertes Ovarium kann unter Umständen auch nur schwer auffindbar werden, event. auch unerwünschte Adhäsionen zwischen den Darmschlingen hervorrufen.

Diese Einwände werden z. T. hinfällig, wenn wir das Organ an irgendeiner Stelle des Peritoneums mittels einer oder mehrerer Knopfnähte befestigen (Lukaschewitsch, Marchese, Marschall und Jolly, Ribbert, Rubinstein, Schultz).

Die Ernährungsverhältnisse gestalten sich noch viel günstiger bei Versenkung des Ovariums in eine aus Peritonealfalten gebildete Tasche (Arendt, Grigorieff, Knauer, Marchese, Schultz), welche dann partiell oder total geschlossen wird. Im letzten Falle wird das Platzen der Graaf'schen Follikel und die Ausstoßung reifer Eizellen beträchtlich erschwert, wenn nicht unmöglich gemacht.

Der ausgedehnte fast allseitige Kontakt mit dem umgebenden lebenden Gewebe ermöglicht aber andererseits eine ziemlich weitgehende Ernährung des Pfropfreises und eine baldige Neubildung und allseitige Proliferation von

Gefäßchen in die Substanz des Transplantats hinein. Vor Bildung der Peritonealfalten kann man das Ovarium auch zuerst am Transplantationsboden mittels einer oder mehrerer Nähte fixieren (HIGUCHI, GRIGORIEFF). Hier und da kommt es jedoch (wie ich das übrigens aus eigener Erfahrung bestätigen kann) vor, daß der Eierstock der Peritonealtasche entschlüpft. Auch bleibt die partielle Zusammenziehung der Falten über der Ovarialoberfläche nicht immer ohne Nachteil für die Integrität des Transplantats: das schrumpfende Gewebe, von Katgut oder Seidenfaden zusammengehalten, übt einen Druck auf das darunterliegende Ovarialgewebe aus und führt dessen mehr oder weniger ausgedehnten Schwund herbei.

Beim einfachen Annähen des Ovariums an das Peritoneum wurde ein Hineinwachsen gefäßführenden Bindegewebes in das Pfropfreis hinein erst am siebenten Tage nach Vornahme der Transplantation beobachtet (RIBBERT). Bei Umsäumung des Ovars mit Peritoneum trat eine Proliferation nach vier Tagen (KNAUER), ja selbst — wie ich bei meinen homöoplastischen Versuchen beobachten konnte — schon am dritten Tage ein.

Spaltung oder Anfrischung des Transplantationsbodens stellt die Erneuerung der Vaskularisation im Transplantat in noch günstigere Bedingungen.

SAUVÉ verfuhr in der Weise, daß er, nach Spaltung des Bauchfells, die Ränder der auf diese Weise erzeugten Wundfläche mit dem Eierstockgekröse vernähte. KATSCH begnügte sich mit einer Anfrischung des Transplantationsbodens, schloß aber daran eine partielle Umsäumung mit Peritoneum an. PREOBRASCHENSKI führte die Ovarientransplantation auch so aus, daß er nach Spaltung des Peritoneums das Organ in die Wunde einnähte und die Wundränder unvollständig über der Ovarienoberfläche zusammenzog.

Man kann die Eierstöcke auch retroperitoneal (MARCHESE — auf den Psoas, LIMON — an irgendeiner Stelle der Bauchwand) oder in das Cavum RETZII verpflanzen (MARCHESE).

Eine theoretisch betrachtet ideale Methode ist die Ovarientransplantation mit Gefäßnaht. CARREL und GUTHRIE haben sie mit gutem Erfolge an Katzen ausgeführt (1904). Im einzelnen gestaltet sich das Verfahren folgendermaßen: dem Verlaufe der Ovarialgefäße entsprechend wird ein mit dem Ovarium verbündener und über die Bauchaorta und Vena cava inf. hinausgehender Peritonealstreifen herausgeschnitten. Nach Resektion entsprechender Stücke beider großen Bauchgefäße ober- und unterhalb der Einmündung der Vasa ovarica und des Ovariums samt dem Infundibulum tubae wird das ganze Präparat in physiologische Kochsalzlösung gebracht, von der Arterie her mit der gleichen Lösung durchspült und einem anderen Tier, bei dem vorher derselbe Eingriff vorgenommen worden ist, an die normale Stelle wieder verpflanzt. Zuerst wird die Naht an den großen Gefäßen ausgeführt, dann die Tube mit dem fremden Infundibulum und zuletzt der Peritonealstreifen mit den Wundrändern des Bauchfells vernäht.

Wie ersichtlich, ist diese Transplantationsmethode eine sehr vollkommene, entspricht allen an die Wiederherstellung der normalen Funktion gestellten Anforderungen (schaltet aber selbstverständlich die Wirkung der Abwehrfermente nicht aus). Die Resektion von Teilen der großen Bauchgefäße muß aber, unter allen Umständen, als ein sehr schwerer chirurgischer Eingriff bezeichnet werden, der die Operation zu keiner harmlosen Methode stempelt.

Die von mir geübte Transplantationstechnik war die folgende. Bei homöoplastischen Transplantationen wurden stets zwei Kaninchen gleichzeitig operiert.

Nach sorgfältiger Entfernung der Bauchhaare mit der Schere (was in der Regel in sehr vollkommener Weise geschah, so daß von einer Verwendung von Rasierapparaten oder keratolytischen chemischen Agenzien — z. B. Schwefelnatrium — Abstand genommen werden konnte) wurde die ganze Bauchhaut von der Symphyse bis hinauf zu den Rippenbögen und in entsprechender Ausdehnung nach den Seiten hin — mit Jodtinktur bestrichen, das Tier mit großen sterilen, mit einem Schlitze versehenen Gummi- und dann leinenen Tüchern bedeckt und diese an beiden Enden des Schlitzes mittels zweier Tuchklemmen in der Medianlinie fixiert.

Der etwa 10 cm lange Bauchschnitt begann dicht über der Symphyse und wurde entweder der Linie alba entlang oder seitlich davon geführt (die erste Schnittrichtung ist wegen der geringeren Blutung entschieden vorzuziehen).

In die eröffnete Peritonealhöhle führte ich eine Bauchklemme mit breiten dreizinkigen stumpfen Haken ein und brachte diese in einen gewünschten Abstand voneinander. Die frei liegenden Eingeweide blieben während der Vornahme der Laparotomie am zweiten Tier mit sterilen, in warmer, ebenfalls steriler physiologischer NaCl-Lösung getränkten Gasetüchern bedeckt.

Nach Eröffnung der Bauchhöhlen wurden bei dem einen Tier die inneren Genitalien hervorgezogen, gemessen und über den Wundrand gelegt. An einer gefäßfreien Stelle wurde nun das eine Ligam. lat. — beispielsweise das rechte — vom hinteren Blatte aus mit der Nadel durchstochen, der Catgutfaden (N_2OO, Vömel) durchgezogen, um ein im Ligam. lat. quer verlaufendes Gefäß geschlungen und wieder zur Hinterfläche des Ligam. lat. hinausgeführt (die Nadel aber nicht entfernt) und darauf die inneren Geschlechtsteile mit feuchten Gazetüchern bedeckt.

Nach dieser vorbereitenden Maßnahme schritt ich zur Exstirpation des — in unserem Falle rechten — Eierstocks beim zweiten Tiere. Nach Zurückdrängen der Därme wurde bei diesem Tier der Eierstock am Mesovarium vorsichtig mit zwei Fingern vorgezogen und dieses mittels einer zartgebauten länglichen Klemme jenseits der fassenden Finger abgeklemmt. Zur Unterbindung des Mesovariums verwendete ich stets Catgut N_21 (Vömel).

Nach Durchziehen eines Doppelfadens unterhalb der Klemme wurde die Nadel nach Durchschneidung des Catguts entfernt, und jede Hälfte des Mesovariums für sich mit je einem Faden unterbunden. Nach vorsichtigem Emporheben des einen Ovarialpols erfolgte, dicht über der Klemme, die Durchtrennung des Ligam. ovarii, wonach der exstirpierte Eierstock nach Messung seiner Länge und Höhe sofort zur Implantation auf das Ligam. lat. des anderen Tieres gelangte.

Die beiden freien Enden des Catguts (N_2OO) wurden jetzt durch das Mesovarium gezogen und geknüpft. Das Ovarium erschien hiermit der Länge des Uterushornes nach orientiert. War das Ligam. lat. verhältnismäßig dünn, so wurde es in seiner gesamten Dicke zur Bildung von Falten über dem Eierstock herangezogen, sonst aber kam nur das hintere Blatt zur Verwendung.

Die Faltenbildung selbst geschah in folgender Weise: in bestimmter Entfernung vom Ovarium wurde ein Catgutfaden (N_2OO) um ein im Ligam. lat. quer verlaufendes Gefäß (genau so wie oben) zweimal geschlungen. Die erste Schlinge kam dabei näher dem basalen Ansatze des Ligam. lat., die zweite in die Nähe des Uterushornes zu liegen. Nach dem zweiten Durchziehen lief der Catgutfaden nunmehr schräg über die Oberfläche des transplantierten Eierstocks hinweg. Nach vorsichtigem Zug an den beiden freien

Enden des Fadens hoben sich beiderseits vom Eierstock zwei Falten empor. Diese wurden dann möglichst nahe aneinander gebracht und unter Vermeidung eines übermäßigen Druckes auf die Ovarialoberfläche durch Knüpfen des Fadens in dieser Lage fixiert.

Auf diese Weise konnte eine mehr oder weniger sichere Fixation des Ovariums erreicht und ein ziemlich weitgehender Kontakt zwischen Reis und Transplantationsboden hergestellt werden.

Nach stattgefundener Überpflanzung der vier Eierstöcke wurden die Bauchhöhlen nach überzähligen Keimdrüsen abgesucht (stets mit negativem Erfolge), die Bauchwunden durch zwei fortlaufende Etagennähte (Seide) verschlossen, entlang dem Hautschnitte mit Jodtinktur bestrichen und mit einem 8fachen sterilen, mittels 2,5 cm breitem Leukoplast, erst der Länge und dann der Quere nach an den Bauchdecken fixierten Gazestreifen bedeckt.

Bei Lebervorbehandlung

gelangten jedesmal etwa 4—6 Kaninchen gleichzeitig zur Operation. Das eine lieferte dabei die Leber. Die hier geübte Technik war die folgende.

Der Bauch des zur Leberexstirpation bestimmten Tieres wurde wie bei Vornahme von regelrechten Laparotomien desinfiziert, das Tier zu Tode narkotisiert und seine Peritonealhöhle unter streng aseptischen Kautelen eröffnet. Die Därme wurden hervorgeholt und über den Schnittrand der Bauchdecken nach der Seite gedrängt. Nach Abwärtsziehen der Leber wurde das Zwerchfell in der Nähe der Vena cava geschlitzt, das Gefäß freigelegt und an zwei Stellen: ober- und unterhalb der Leber mit Gefäßklemmen gefaßt. Nach Durchtrennung des Zwerchfells nahe seinem Ansatze an der Leber, aller Ligamenta hepatis und der V. cava, jenseits der Klemmen, wurde das ganze Organ aus der Bauchhöhle herauspräpariert, in einem sterilen, mit warmer steriler physiol. Na Cl-Lösung gefüllten Gefäße gespült und in kleinere Stücke zerschnitten.

Diese kamen in Mengen von etwa $1^1/_2$ ccm in Gazebeutelchen und wurden bis zur Verwendung in frischer steriler physiologischer (von diesem Zeitpunkte an nicht mehr gewechselten) Kochsalzlösung aufbewahrt.

Diesen vorbereitenden Maßnahmen schloß sich dann die Ausführung der Köliotomie an den einzelnen dazu bestimmten Tieren an. In die durch einen etwa 2—4 cm langen, in geringer Entfernung vom rechten Rippenbogen geführten Schnitt eröffnete Bauchhöhle wurde der Inhalt eines Beutelchens entleert und die Wunde mittels zweier Etagennähte verschlossen.

Die weitere Wundbehandlung gestaltete sich in üblicher Weise[1]):

Nach der Operation wurden die Tiere einzeln in kleineren Käfigen eingeschlossen. Hatten sie sich nach Verlauf von etwa 2—3 Tagen von dem operativen Eingriffe sichtlich erholt, so wurden sie in einem großen, mehrere Tiere fassenden Käfig interniert.

---

[1]) Z. Z. der Lebervorbehandlung — August-Dezember 1912 — waren mir die über die Wirkung artgleicher Organextrakte erschienenen Arbeiten noch unbekannt gewesen. Erst durch den Aufsatz von FRIEDBERGER und UNGERMANN (s. Literatur) wurde ich auf das ganze Problem aufmerksam gemacht. Die Vorbehandlungstechnik hätte demnach anders gestaltet werden müssen.

Der Verband blieb in der Regel unverrückbar, bewährte sich also als sicheres Schutzmittel gegen Infektion, und wurde am 8. oder 9. Tage entfernt.

Gefüttert wurden die Versuchstiere stets mit Hafer.

Fixiert wurden die Eierstöcke meist in 3%iger Kalibichromat-Essigsäure (nach TELLYESNIZCKY) oder in ZENKER'scher Flüssigkeit, Uterus und Uterushörner stets in dem erstgenannten Fixationsmittel. Die in Paraffin eingebetteten Präparate wurden in Serien zerlegt und mit Eisen-Hämatoxylin (WEIGERT) und nach VAN GIESON gefärbt.

III. Autoplastik.

Die autoplastische Ovarientransplantation wurde bei Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten, Schafen und Pavianen (HALBAN) ausgeführt, am häufigsten bei Kaninchen.

Meist wurden die Versuche an geschlechtsreifen Tieren angestellt; die Eierstöcke — wiederum in der Mehrzahl der Fälle — auf das Ligam. lat. überpflanzt.

Wir wollen also in erster Linie die Transplantationsergebnisse bei Kaninchen berücksichtigen, und die übrige Kasuistik nur insofern besprechen, als sie Abweichungen von den geschilderten Veränderungen in den Ovarien gerade bei diesen Tieren aufweisen, oder wenn es uns von Wichtigkeit erscheinen wird, irgendeinen speziellen Punkt besonders hervorzuheben.

Die Mehrzahl der Resultate fällt in die ersten sieben auf die Transplantation folgenden Monate. Es liegen aber auch Beobachtungen aus dem 2., 3., ja sogar 4. Jahr (KNAUER) vor. Die Eierstöcke wurden in manchen Fällen schon wenige Stunden nach der Operation zum Zwecke der mikroskopischen Untersuchung exstirpiert (KATSCH, MARCHESE).

Auf Grund vorliegenden kasuistischen Materials läßt sich ein nahezu lückenloses Bild der speziellen pathologisch-anatomischen Veränderungen im transplantierten Ovarium entwerfen. Damit aber soll nicht gesagt werden, daß dieses Material uns nach allen Richtungen hin befriedige: die hier vorhandenen Lücken sind nicht unbedeutend, weshalb auch ihrer an dieser Stelle mit einigen Worten gedacht werden soll.

In etwa $^3/_4$ der Fälle fehlen Angaben über die Veränderung des allgemeinen Ernährungszustandes der operierten Tiere, d. h. über die Schwankungen des Körpergewichts vor und nach der Ovarientransplantation.

Die Größenveränderungen an den Eierstöcken finden ebenfalls nur selten Erwähnung; manche Autoren begnügen sich mit einer rein subjektiven Wertschätzung, wie: Ovarium scheinbar(!) vergrößert, oder Ovarium nach der Transplantation groß, oder um $^1/_3$ verkleinert. Vielfach findet man Angaben entweder nur über die ursprüngliche oder nur über die definitive Größe des transplantierten Eierstocks, so daß in solchen Fällen keine Schlüsse auf die bezüglichen Veränderungen gezogen werden können.

Sehr selten wurden die Brustdrüsen vor und nach der Überpflanzung untersucht. In vielen Fällen vermissen wir auch eingehende Untersuchungen

des inneren Genitals. Der Befund an den Zwischenzellen wird öfters gänzlich ignoriert; auch werden diese Zellen nicht immer als solche, sondern entweder als Reste gelber Körper gedeutet (s. GRIGORIEFF, Dissert., p. 33, Kan. Nr. 15, Ovar. sin.: „In den tieferen Teilen des Eierstocks finden sich Reste gelber Körper in Gestalt polygonaler Pigmentzellen mit körnigem Protoplasma und großem Kerne; die Zellen sind durch Bindegewebszüge voneinander getrennt") oder vermutlich für Thekazellen gehalten (s. KNAUER, Arch. für Gynäk., 1900, Bd. 60, Kan. Nr. 6, Ovar. sin.: „Die Unterscheidung der typischen Schichten war an diesem Ovarium nur an der frei in die Bauchhöhle sehenden Stelle möglich, sonst fand man überall bis an das angrenzende Gewebe reichend zum größten Teil aus großen, epithelähnlichen Zellen gebildetes Ovarialstroma, welches wohl hauptsächlich aus den hypertrophischen Thekazellen degenerierter Follikel hervorgegangen sein dürfte.").

Wir wollen übrigens nicht in Abrede stellen, daß die Ähnlichkeit dieser Formelemente unter Umständen eine außerordentlich große ist.

Die Zusammenstellung der zahlreichen autoplastischen Ovarientransplantationen lehrt uns, daß es keine strenge Gesetzmäßigkeit im Ablauf der pathologischen Veränderungen gibt. KATSCH unterscheidet allerdings drei mehr oder weniger fließend ineinander übergehende Perioden: in der ersten — die ersten 4—6 Tage umfassend — sollen degenerative Erscheinungen in den transplantierten Eierstöcken (mit Ausnahme des Keimepithels) überwiegen; vom 4. resp. 6. Tage an tritt das Organ in das Stadium der allmählich einsetzenden Regeneration und Organisation der zugrunde gegangenen Gewebe ein, dieses dauert bis zum 20. resp. 25. Tage nach der Transplantation; in den 14 darauf folgenden Tagen wird endlich das Schicksal des Pfropfreises entschieden: entweder erholt es sich vollständig oder geht unaufhaltsam zugrunde.

Dieses Schema der ovariellen Autoplastik kann keine vorbehaltlose Geltung beanspruchen; in der Mehrzahl der Fälle nämlich verschieben sich die Grenzdaten dieser Perioden nach oben, seltener nach unten.

Unter den histologischen Bestandteilen des Ovariums weist das Keimepithel eine sehr große Widerstandskraft. In den ersten auf die Operation folgenden Tagen scheinen Veränderungen progressiven Charakters sogar zu überwiegen (KATSCH). Man findet eine mehr oder weniger lebhafte Karyokinese, eine Mehrschichtung des Epithels; auch ist an dem Epithel eine gewisse proliferative Tendenz nach der Tunica alb. hin nicht zu verkennen. Diese Erscheinungen sollen bis in den 2. Monat hinein bestehen.

Auch RIBBERT hat am transplantierten Meerschweinchenovarium eine Schichtung des Keimepithels, die aber bereits nach etwa 10 Tagen nicht mehr zu finden war, beobachtet. Bei den übrigen Autoren vermissen wir Angaben über diese postoperative Schichtung des Epithels; ja in manchen Fällen scheint es gegenüber der Norm eher abgeflacht (s. GRIGORIEFF (l. c.), Kan. Nr. 19, B.-Z. 15 Tage) [1]). Wie dem auch sei, es stellt dieser Wucherungsprozeß jedenfalls keine regelmäßig wiederkehrende Erscheinung dar.

Vom 4. Monat an wird das Epithel immer seltener angetroffen; doch kann es sich unter Umständen, wie uns Versuche von KNAUER und HIGUCHI lehren, 1, 2, sogar noch 3 Jahre nach Vornahme der Transplantation erhalten.

[1]) B.-Z. heißt „Beobachtungszeit"; mit römischen Zahlen werden Monate, mit arabischen Tage bezeichnet. Also bedeutet III, 13 3 Monate und 13 Tage; 0, 11 — 11 Tage usw.

Die Veränderungen an der Tun. alb. und dem bindegewebigen Anteil des ovariellen Stromas sind außerordentlich charakteristisch und bestehen in einer, schon wenige Stunden nach der Überpflanzung auftretenden Auflockerung und Verbreiterung des Gewebes. Damit geht eine nicht zu verkennende morphologische Veränderung der zelligen Elemente Hand in Hand: die Zellen verlieren z. T. ihre Spindelform, erlangen eine mehr ovale oder rundliche Gestalt und erinnern somit an jugendliche Formen von Bindegewebszellen (RIBBERT).

Die Auflockerung des Bindegewebes hält etwa bis zum 12. Tage nach der Transplantation an und gibt schließlich einer beträchtlichen Verdichtung Platz.

Wenige Tage nach der Transplantation tritt in der Tun. alb., gelegentlich auch im ganzen Ovarium, eine in sehr verschieden hohem Grade ausgebildete zellige Infiltration auf, die in der Nähe des Transplantationsbodens eine nicht unbeträchtliche Verdichtung erfährt und aus Leukocyten, Rundzellen und Zerfallsprodukten zugrunde gegangener Ovarialzellen besteht. Diese Infiltration kann sich bis zu Beginn des 2. postoperativen Monats erhalten.

Jenseits der eben erwähnten Infiltrationszone gelegene Abschnitte des Eierstocks verfallen einer allmählich einsetzenden Degeneration, die aber nicht immer in einer völligen Nekrose ihren Abschluß zu finden braucht. Das Bestehen dieses zentralen Verfalls wird noch im 4. Monat beobachtet (s. PREOBRASCHENSKI (57), Kan. Nr. 3, B.-Z. III, 9 und Kan. Nr. 21, B.-Z. III, 11). In aus der gleichen Zeit stammenden Präparaten konnte ich dagegen keine Spur von Nekrose nachweisen (Kan. Nr. 1, B.-Z. III, 9), wobei die von mir geübte Methode (einfache Fixation der Ovarien an den Lig. lata, o h n e vorhergehende Auffrischung des Transplantationsbodens) im Vergleich zu der von PREOBRASCHENSKI verwendeten (das gleiche, jedoch m i t Anfrischung des Überpflanzungsbodens) eher als eine für das Gedeihen des Pfropfreises weniger günstige zu bezeichnen wäre.

An diesem Beispiel können wir sehen, daß auch das Einhalten der gleichen äußeren Transplantationsbedingungen noch keineswegs eine Gewähr für den gleichen Ausfall der Resultate bietet; vielmehr scheinen hier gewisse individuelle biologische Momente mitbestimmend zu wirken.

Von sehr großer Bedeutung für die Wiederherstellung der normalen Ernährungsverhältnisse im transplantierten Ovarium ist zweifellos die Erneuerung der Vaskularisation. Aus dem das Ovarium umgebenden Gewebe proliferieren etwa am 4. Tage nach der Überpflanzung Kapillaren in die Substanz des Pfropfreises hinein (BASSO). KNAUER konnte keine Gefäßneubildung vor dem 5., RIBBERT sogar vor dem 8. Tage beobachten. Auch hier scheint die Transplantationstechnik von ausschlaggebender Bedeutung zu sein.

Innerhalb der ersten 6—12 auf die Transplantation folgenden Stunden sind die an Zwischenzellen beobachteten Veränderungen noch ziemlich unbedeutend, nehmen aber rapid an Stärke zu und dokumentieren sich in dem Auftreten trüber Schwellung mit nachträglich einsetzender Schrumpfung des Protoplasmas und des Kernes.

Das gleiche gilt von den mehr zentral gelegenen Zwischenzellen, mit dem Unterschied, daß die geschilderten Prozesse hier viel stürmischer verlaufen und auch längere Zeit nachweisbare Spuren hinterlassen.

Nach 2 Monaten findet man vereinzelt Anhäufungen von völlig normalen Elementen, die aber eventuell von einer Fettinfiltration leichten Grades, sowie

einer Vakuolisierung des Protoplasmas nicht gänzlich verschont bleiben (Preobraschenski l. c. Kan. Nr. 3, B.-Z. III, 10).

Bei einem meiner Tiere (Kan. Nr. 1, B.-Z. III, 9) fand ich die betreffenden Zellen z. T. normal, z. T. auf dem Wege zur völligen Regeneration. Gegen die Mitte des 4. Monats kann aber auch schon jede Spur von degenerativen Veränderungen verschwunden sein; so berichtet Limon, daß er bei einem Kaninchen (Nr. 4) nach der genannten Zeitdauer sehr gut entwickelte und mit großen Kernen versehene Zwischenzellen vorfand.

1 Jahr und 40 Tage können sie sogar die Hauptmasse des Transplantats bilden (Higuchi). In einem vor $2^1/_2$ Jahren überpflanzten Eierstock fand Knauer „das Stroma großzellig, zumeist aus hypertrophischen Thekazellen bestehend".

Von den Follikeln sollen, nach Katsch, die primären die am wenigsten widerstandsfähigen sein. Diese Feststellung erfährt aber durch die Versuchsergebnisse anderer Autoren keine volle Bestätigung; so spricht Preobraschenski (l. c., Kan. Nr. 33, B.-Z. 0,4) von nur vereinzelt veränderten Primärfollikeln und intakten Übergangs- und Graaf'schen Follikeln.

Knauer fand (Kan. Nr. 11, B.-Z. 0,4) die peripher gelegenen Follikel völlig unversehrt, die größeren dagegen degeneriert. Wichtig erscheint vor allem die Tatsache, daß überhaupt einzelne Follikel eine Ovarientransplantation mehr oder weniger gut überstehen, daß sie in ihrer Entwicklungsfähigkeit nicht beeinträchtigt werden, und daß somit nach längerer Beobachtungsdauer man fast regelmäßig Follikel in verschiedenen Entwicklungsstadien vorfinden kann (Knauer, Kan. Nr. 4, B.-Z. IV, 15).

Bei meinen beiden Autoplastiken fand ich in dem einen Falle (Kan. Nr. 1, B.-Z. III, 9) zahlreiche normale primäre und alterierte Sekundärfollikel; bei dem anderen Kaninchen (Nr. 2, B.-Z. IV, 12) zahlreiche normale primäre, vereinzelte, ebenfalls normale sekundäre, und einen wohl ausgebildeten Graaf'schen Follikel (Taf. I Fig. 1).

Die Möglichkeit einer Bildung von Corpora lutea wird durch die Ovarientransplantation nicht aufgehoben (Grigorieff, l. c., Kan. Nr. 9, B.-Z. VI, 18, bei der Obduktion fand sich im rechten Uterushorn ein etwa 0,5 cm langer Embryo vor).

Sehr lehrreich sind in bezug auf den Grad der Follikelerhaltung die schon öfters erwähnten Versuche von Knauer mit einer Beobachtungszeit von über $2^1/_2$ Jahre und 3 Jahre und 20 Tagen. In den Eierstöcken des 1. Falles fand man wenig zahlreiche Primärfollikel, einige sekundäre und Graaf'sche Follikel mit gut entwickelten Eizellen. Im 2. Falle enthielt das Pfropfreis keine Primärfollikel mehr und nur in den Randpartien waren noch mehrere große Follikel anzutreffen.

Aus den sehr dürftigen Angaben über Schwankungen in der Größe des Körpergewichts ist nur zu entnehmen, daß die bezüglichen Veränderungen im allgemeinen keine beträchtlichen waren und sich zwischen 180 g (Grigorieff, l. c., Kan. Nr. 16, B.-Z. I, 15) und 450 g (id., Kan. Nr. 14, B.-Z. V) bewegten (hierbei von einigen Fällen mit eingetretener Gravidität oder mit Exitus nach interkurrenten Erkrankungen abgesehen).

Um die Bedeutung der Ovarien für die Erhaltung und weitere Ausbildung des inneren Genitals zu demonstrieren, greife ich aus dem großen Material nur wenige besonders charakteristische Beispiele heraus. In dem einen solchen Falle wurde die Transplantation bei einem nicht geschlechtsreifen Kaninchen (Nr. 12, Knauer) ausgeführt; 1 Monat darauf fanden sich bei der Sektion dieses Tieres nur kleine Reste überpflanzter Ovarien vor;

mikroskopisch konnten hier zahlreiche Primärfollikel nachgewiesen werden. Der Befund an den Zwischenzellen bleibt unerwähnt. Die Zitzen und der Uterus sind in diesem Falle klein, die Uterushörner bandartig geblieben.

Bei einem weiteren Kaninchen (Nr. 11) konstatierte derselbe Autor den völligen Schwund beider transplantierten Ovarien. Vor der Operation war der Uterus gut ausgebildet, nachher erwies sich seine Muskulatur als stark verschmälert, und auch der Dickendurchmesser der Uterushörner als bedeutend reduziert.

Nach 1 Jahr und 40 Tagen fand Higuchi die Uterusmuskulatur gut entwickelt, zugleich aber in größerem Umfange wie sonst mit Bindegewebe durchsetzt. Der histologische Befund am transplantierten Ovarium lautete: Primärfollikel vorhanden, sekundäre ganz vereinzelt, Corpora lutea in verschiedenen Entwicklungsstadien. Zwischenzellen bilden die Hauptmasse des Transplantats aus.

Schließlich fand Knauer 3 Jahre und 20 Tage nach der Überpflanzung die Zitzen groß, die gesamte Uterusmuskulatur und die Uterushörner kräftig entwickelt und von normalem Aufbaue. In den Pfropfreisen dieses Falles fehlten primäre Follikel vollständig. In den Randpartien des Organs fanden sich mehrere große Follikel vor. Die Zwischenzellen waren erhalten, z. T. aber leicht mit Fett infiltriert.

Einen guten indirekten Beweis für die Wiederherstellung der ovariellen Funktion liefern auch Fälle, bei denen nach autoplastischen Eierstocküberpflanzungen Schwangerschaft beobachtet wurde. In der Literatur sind etwa 7 derartige Fälle beschrieben worden.

Grigorieff:

1. Bei einem trächtigen Kaninchen wird eine linksseitige Ovarientransplantation ausgeführt (partielle Umsäumung mit Peritoneum). Die Gravidität verläuft ungestört weiter. 2 Monate nach der Geburt zweier Jungen wird bei demselben Tier das rechte Ovarium überpflanzt (vollständige Bedeckung des Reises mit Bauchfell). 3 Monate später findet man am linken Uterushorn zwei ringförmige Auftreibungen, die je 1 Ei von 1 cm Durchmesser enthalten. Uterus und Uterushörner erscheinen stark hypertrophisch. Ovarium sin. z. T. frei in die Bauchhöhle hineinragend, Ovarium dextrum durch das Peritoneum durchschimmernd.

2. Kaninchen Nr. 1 (Zentralbl. f. Gynäk., 1897). Eierstocküberpflanzungen auf die Ligam. lata. 6 Monate später findet man das rechte, mit Peritoneum vollständig umhüllte Ovarium atrophiert; das linke, bei der Überpflanzung nur partiell mit Bauchfell umsäumte, dagegen frei in die Bauchhöhle ragend und einem gewöhnlichen Schwangerschaftsovarium ähnlich aussehend. Uterus und Uterushörner stark hypertrophisch; das linke Horn enthält einen gut und normal ausgebildeten lebenden Fötus.

3. Kaninchen Nr. 2. $6^1/_2$ Monat nach Vornahme der Eierstocküberpflanzungen (Technik wie beim vorhergehenden Falle). Uterus und Uterushörner hypertrophisch. Im linken Uterushorn 2 Eier von je 1 cm im Durchmesser. Tuben durchgängig.

4. Kaninchen Nr. 3. Transplantation des linken Ovariums in die Excavatio ves. uter. (Fixation mittels einer durch das Mesovarium gelegten Naht, partielle Umsäumung mit Peritoneum) und des rechten in die Nähe des rechten Uterushornes (vollständige Umhüllung mit Bauchfell). Bei der 6 Monate später stattgefundenen Obduktion findet man in beiden Uterus-

hörnern 2 Wochen alte, gut entwickelte Embryonen vor. Das gesamte innere Genital erscheint stark hypertrophisch, die Tuben durchgängig. Das linke, einem Schwangerschaftsovarium ähnliche Transplantat, läßt an seiner Oberfläche 2 Corp. lutea erkennen. Das rechte Ovarium schimmert durch das Peritoneum durch.

5. Kaninchen Nr. 4. Nach Eierstocküberpflanzung findet man im rechten Horne einen etwa $^1/_2$ cm langen Embryo.

Knauer:

6. Kaninchen Nr. 8. 13 Monate nach der Transplantation werden die Eierstöcke einer Revision unterzogen; Ovar. dextr. von nahezu normaler Größe, mit einem Pol dem Transplantationsboden angewachsen; an seiner Oberfläche sind drei anscheinend sprungreife Graaf'sche Follikel zu erkennen. An der freien Oberfläche des links, ebenfalls auf das hintere Blatt des Lig. lat. überpflanzten, jetzt hanfkorngroßen Organs sind keine Follikel zu sehen. 2 Monate später wurde die Häsin zu einem Männchen gebracht und warf darauf, zur normalen Zeit, zwei wohl entwickelte ausgetragene Häschen (♂ und ♀).

Mc Cone.

7. Autoplastische Überpflanzung eines Eierstocks auf die rechte Mesosalpinx (Anfrischung des Transplantationsbodens und Bildung einer Peritonealtasche). 7 Monate später erfolgt die Geburt dreier normal ausgebildeter Jungen. Das innere Genital mächtig entwickelt; die Ovarien angewachsen, groß, mit mehreren an der Oberfläche sichtbaren Graaf'schen Follikeln und deutlich erkennbaren Corp. lutea.

Der Einfluß der Ovarientransplantation auf die Menstruation wurde von Halban an Pavianen studiert. Halban exstirpierte bei 4 Pavianen die Eierstöcke und überpflanzte sie unter die Haut. Nach der Transplantation trat die Menstruation wieder auf, um nach abermaliger Exstirpation der Keimdrüsen wieder zu verschwinden. Bei zweien dieser Tiere waren die Resultate negativ: der eine Pavian erwies sich als tuberkulös erkrankt, bei dem anderen heilte nur ein unbedeutender Ovarialteil an. Halban schließt aus den positiven Transplantationsergebnissen, daß das Auftreten der Menstruation in kausalem Zusammenhange mit der „inneren Sekretion“ des Ovariums stehe.

Zum Schluß möchte ich noch kurz über die zwei von mir selbst ausgeführten Autoplastiken berichten.

Beide Kaninchen waren geschlechtsreif. Kan. Nr. 1, B.-Z. III, 9. Gewichtsabnahme 200 g. Transplantation des linken Eierstocks auf das Lig. lat. sin. Das rechte Ovarium wird entfernt. Einfache Fixation am Mesovarialstumpf. Keine Taschenbildung, keine Anfrischung des Transplantationsbodens. Tod infolge einer interkurrenten Erkrankung. Zitzen ohne Veränderung. Uterus und Uterushörner kräftig entwickelt. Ovarialgröße vor der Transplantation 1,3 cm, bei der Obduktion 1,2 : 0,5 cm (bedeutend abgeflacht). Früherer Sitz des Eierstocks o. B.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt: Ovarium dem Transplantationsboden fest angewachsen; aus diesem dringt gefäßführendes Gewebe bis in die zentralen Partien des Pfropfreises hinein. Das Keimepithel fehlt. Zwischenzellen z. T. von völlig normalem Bau; zahlreiche Elemente lassen eine ganz deutliche Regenerationstendenz erkennen. Ziemlich zahlreiche normal gebaute Primärfollikel; die übrigen Follikel erscheinen in mehr oder weniger hohem Grade alteriert. Uterusschleimhaut in toto schmäler, als sonst. Muskulatur von gröberen Bindegewebszügen durchzogen; die einzelnen Muskelzellen von normalem Aufbaue. Uterushorndrüsen spärlich, wenig tief in das darunter liegende Gewebe eindringend. Ringmuskulatur gut erhalten, äußere bis auf spärliche Reste reduziert. Vaskularisation ungewöhnlich ausgiebig.

Kan. Nr. 2, B.-Z. IV, 12. Gewichtsabnahme 100 g. Transplantation beider Ovarien auf die gleichseitigen Lig. g. lata. Fixation mittels Naht; Peritonealtaschenbildung. Ovarien je 1,4 cm lang. Tod infolge einer interkurrenten Erkrankung. Ov. dextr. 2,1 : 0,2 : 0,2 cm. Neugebildete Gefäße vorhanden. Zwischenzellen von jugendlichem Habitus. Keine völlig normale Follikel: einige Primärfollikel mehr oder weniger gut erhalten. Ov. sin. 0,7 cm lang, gegenüber dem rechten viel besser erhalten. Kein Keimepithel. Tun. alb. stellenweise breiter als sonst. Stroma zart, gefäßführend. Zwischenzellen, z. T. kleiner als in der Norm: bilden die Hauptmasse des Pfropfreises. Sehr zahlreiche, völlig normale primäre und einige Übergangsfollikel (siehe hierzu Taf. I Fig. 1 u. 2). Uterusschleimhaut ziemlich glatt. Muskulatur von derben Gewebe durchzogen. Uterushorndrüsen spärlich. Bedeutende Vaskularisation der Schleimhaut. Muskelschicht gegenüber der Norm etwas verschmälert.

Unsere Erfahrungen auf dem Gebiete der autoplastischen Ovarientransplantation zusammenfassend, müssen wir also sagen, daß die überpflanzten Eierstöcke an ihrem neuen Ort anheilen und über lange Zeit hindurch ihre vielseitigen Funktionen in größerem oder geringerem Umfange erfüllen können.

IV. Homöoplastik.

1. Einfache Homöoplastik ohne Vorbehandlung der Versuchstiere.

Die homöoplastische Ovarientransplantation ist, im Verhältnis zur Autoplastik, seltener Gegenstand der Untersuchung gewesen; die Versuche wurden auch hier meist an Kaninchen angestellt. Von den übrigen Versuchstieren seien erwähnt: Meerschweinchen, Ratten, Mäuse und Schafe (Amico-Roxas).

Aus dem ersten postoperativen Monat liegen nur ganz wenige Beobachtungen an Kaninchen vor (B.-Z. 12 St., 0,6, 0,11 und 0,18). Ich will

deshalb — in erster Linie — über die Ergebnisse meiner eigenen Versuche berichten, und jedesmal, wenn eine Abweichung gegenüber Resultaten anderer Autoren sich ergeben wird, diese besonders hervorheben.

Die einfache homöoplastische Ovarientransplantation führte ich an 12, meistens voll ausgebildeten Kaninchen aus. 5 Tiere (Nr. 6, 9, 11, 12 und 15) waren nicht geschlechtsreif; in 3 von diesen Fällen verfügte ich jedoch in Beziehung auf die Beobachtungsdauer über entsprechende Kontrollen. Es bleiben somit nur 2 Kaninchen: Nr. 9 (B.-Z. 0,11) und Nr. 11 (B.-Z. I,3), bei denen die Ergebnisse der Eierstocküberpflanzung einem Vergleiche mit reifen Tieren nicht unterzogen werden konnten.

Für uns kommt die Geschlechtsreife des Empfängers viel weniger in Betracht, als die des Spenders. Wir müssen ja bedenken, daß das operierte Tier dem Einflusse seiner eigenen ovariellen Sekrete entzogen und unter den der überpflanzten Eierstöcke gestellt wird. Für alle weiteren morphologischen und physiologischen Veränderungen im Organismus des Empfängers muß, in letzter Linie, das transplantierte Organ verantwortlich gemacht werden. Somit muß dem Reifezustand des fremden implantierten Ovariums bei Bewertung der Transplantationsergebnisse eine größere Bedeutung, als der eigentlichen geschlechtlichen Reife des Empfängers beigelegt werden.

Von den 12 operierten Kaninchen erhielten 4 Tiere die Eierstöcke von geschlechtlich unreifen Tieren. Das waren die Kaninchen Nr. 12 (B.-Z. II,15), Nr. 13 (B.-Z. II,16), Nr. 14 (B.-Z. III,29) und Nr. 16 (B.-Z. V,16).

Bei der mikroskopischen Untersuchung der auf Kaninchen Nr. 13 und Kaninchen Nr. 14 überpflanzten Eierstöcke fand man ausschießlich degenerierte Eizellen und spärliche gesunde Zwischenzellen. Im Protokoll über das Kaninchen Nr. 12 lesen wir, daß hier die Zwischenzellen gering an Zahl und in Degeneration gefunden wurden. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß gerade für diesen Befund die schwere Erkrankung des Tieres verantwortlich gemacht werden müsse. Gesunde Eier resp. Follikel, konnten aber auch von vornherein nicht erwartet werden, da z. B. beim Kaninchen Nr. 11 (B.-Z. I,3) in beiden Eierstöcken nur spärliche geschädigte Follikel angetroffen wurden, obwohl sie eigentlich, der Zeit gemäß, die seit der Transplantation verflossen war, im günstigsten Falle sich eher schon in Regeration befinden sollten. Da dieses aber nicht eintrat, so muß der Schluß gezogen werden, daß das Schicksal der Follikel und Eizellen schon im Beginn des 2. Monats im negativen Sinne entschieden wird und die Befunde an den Eierstöcken der Kaninchen Nr. 12 und 13 nur ein weiter fortgeschrittenes Stadium des Verfalls vor Augen führen.

Beim Kaninchen Nr. 14 fanden wir mehr oder weniger gut erhaltene Zwischenzellen, jedoch keine Eireste, ein Befund, der ganz ausgezeichnet der Beobachtungszeit entspricht.

Die auf Kaninchen Nr. 16 überpflanzten Eierstöcke konnten mit denen bei Kaninchen Nr. 15 (gleiche B.-Z.) implantierten verglichen werden. Es ergab sich, daß die Befunde der mikroskopischen Untersuchung bei beiden fast vollständig übereinstimmten.

Auf Grund der vorliegenden Betrachtungen fühle ich mich für berechtigt die bei den 4 nicht voll ausgebildeten Eierstöcken erhobenen Transplantationsergebnisse in die Reihe der übrigen Resultate der homöoplastischen Transplantation einzufügen und somit alle 12 Fälle im Zusammenhange zu besprechen.

Die Beobachtungsdauer der 12 Homöoplastiken beliefen sich auf: weniger als 24 Stunden, 2, 3, 4, 11, 26 Tage, 1 Monat und 3 Tage, 2 Monate und 15 Tage, 2 Monate und 16 Tage, 3 Monate und 29 Tage, und 2 mal 5 Monate und 16 Tage.

Das Keimepithel konnte nur in 2 Fällen: beim Kaninchen Nr. 8 (B.-Z. 0,4) und beim Kaninchen Nr. 9 (B.-Z. 0,11) nur stellenweise nachgewiesen werden. PREOBRASCHENSKI fand beim Kaninchen (Nr. 6) 12 Stunden und beim Meerschweinchen 5 Tage nach der Transplantation mehrschichtiges und KNAUER sogar nach $1^1/_2$ Jahren (Kaninchen Nr. 13) stellenweise erhaltenes zylindrisches Keimepithel.

Noch vor Ablauf von 24 Stunden treten am transplantierten Ovarium verschiedene, bemerkenswerte Veränderungen auf: das Gewebe der Tun. alb. erfährt infolge der Imbition mit seröser Flüssigkeit eine mehr oder weniger ausgesprochene Auflockerung und Verbreiterung. Die zentral gelegenen Zwischenzellen und die Corpora lutea zeigen einen geringen Grad von Ernährungsstörung. Die Primärfollikel scheinen unter der Transplantation vorläufig noch keinen Schaden gelitten zu haben, da sie sämtlich ein durchaus normales Aussehen aufweisen. (PREOBRASCHENSKI gibt an, die meisten primären und einen Teil der sekundären Follikel bereits 12 Stunden nach der Transplantation als mehr oder weniger stark geschädigt aufgefunden gehabt zu haben. Das Ovarium wurde in das gespaltene Lig. lat. eingenäht).

Die Auflockerung des Tun. alb. und des zentralen Stromas (wobei die Zwischenzellen zum eigentlichen Stroma nicht gerechnet werden) schreitet unaufhaltsam weiter und so finden wir am 3. Tag nach der Transplantation die Tun. alb. auf das 4—5fache verbreitert. Die Bindegewebszellen und Fasern erscheinen auseinander gedrängt; die Zellen behalten aber noch ihre Spindelform.

Zu gleicher Zeit kommt an der Grenze der Tun. alb. und der mehr peripher gelegenen Zwischenzellenzone eine ziemlich bedeutende aus Leukocyten und Rundzellen bestehende, in den folgenden Tagen an Ausdehnung noch beträchtlich zunehmende Infiltrationszone zur Ausbildung. Besonders stark ist diese Infiltration in dem dem Transplantationsboden aufliegenden Teile des Eierstocks; sie bleibt im übrigen nicht auf die Peripherie des Organs beschränkt sondern erstreckt sich auch (meist dem Verlauf der Gefäße entsprechend) auf seine mehr zentral gelegenen Partien.

Die dem Lig. lat. anliegenden Teile des Ovariums findet man z. T. von Erythrocyten überschwemmt, auch sieht man neugebildete Kapillaren in die Substanz des Eierstocks eingedrungen. (KNAUER konnte bei gleicher Operationstechnik auch am 6. Tage nach der Transplantation noch keine Gefäßneubildung beobachten).

Die im Bereiche der peripheren Infiltrationszone gelegenen Zwischenzellen lassen eine fortschreitende Schädigung ihrer Leiber erkennen. Das ganze Gefüge der Zellen erscheint aufgelockert, manche Elemente zeigen unregelmäßige Konturen, das Protoplasma wird deutlich körnig, der Kern nimmt wenig Farbe auf und tritt häufig nur unscharf hervor. Am besten hat sich ein Teil der Primärfollikel erhalten; unter den mehr oder weniger zahlreichen Follikeln finden wir auch eine ganze Anzahl, die eine vollständig normale Struktur besitzen.

Am 4. Tage nach der Transplantation bietet das Ovarium fast dasselbe Bild wie am Tag vorher; der Unterschied bezieht sich nur auf stärkere Ausbildung der Infiltrationszone. Wir finden wiederum zahlreiche in das Organ eindringende neugebildete Gefäße, stark geschädigte GRAAF'sche, spärliche z. T. noch völlig gesunde Sekundär- und zahlreiche, gleichfalls vollkommen intakte Primärfollikel.

Die Zwischenzellen weisen um diese Zeit einen verschieden hohen Grad von Degeneration auf.

Vom 5. Tage nach der Transplantation an fängt die Tun. alb. langsam abzuschwellen und läßt eine ziemlich scharfe Grenze gegen die Infiltrationszone erkennen, die allmählich, mit fortschreitender Vaskularisation des Ovariums, zentralwärts rückt. Im Verhalten der Zwischenzellen hat sich nichts geändert. Der Follikelverfall macht weitere Fortschritte, so daß z. Z. nur ganz vereinzelte Primärfollikel eine normale Struktur aufweisen.

Am 12. Tage nach der Transplantation finden wir die Tun. alb. gelegentlich noch von ziemlich bedeutender Breite, dicht und aus einem verhältnismäßig zellarmen, faserreichen, stark vaskularisierten Gewebe bestehend. Das Verhalten der bekannten peripheren Infiltration kann ein wechselndes sein, indem sie entweder noch in bedeutender Stärke vorhanden oder bis auf kleine Reste verschwunden sein kann. Von der Peripherie des Ovarium dringen junge Gefäßchen in die mehr zentral gelegenen Partien ein, und lassen in ihrem Verlaufe regenerierte Zwischenzellen erkennen. Im übrigen finden wir eine Anzahl völlig normaler primärer, vereinzelte sekundäre Follikel und zahlreiche hyalin degenerierte Eizellen vor.

Nach 26 Tagen erscheint die das Transplantat umgebende bindegewebige Kapsel, resp. die Tun. alb., gegenüber der Norm etwas verbreitert; sie besteht aus einem derbfaserigen, zellarmen dichten Bindegewebe, welches sich mit zunehmender Tiefe in ein weites Netz mit lang ausgezogenen, Zwischenzellen fassenden, Maschen auflöst. Die noch deutlich erkennbare periphere Infiltrationszone zieht sich allmählich zentralwärts zurück. Von den Zwischenzellen sind nur die mehr peripher gelegenen von durchaus normalem Aussehen. Man findet mehrere leidlich erhaltene primäre, spärlich in Degeneration begriffene sekundäre und völlig entartete Graaf'sche Follikel.

Nach 1 Monat und 3 Tagen finden wir die überpflanzten Eierstöcke von einer dünnen, faserreichen bindegewebigen Kapsel umgeben. Dieses Gewebe führt ziemlich zahlreiche neugebildete Gefäße und dringt tief in die Substanz des Ovarium hinein. An der Peripherie zweier degenerierender Corpora lutea befindet sich eine stark ausgeprägte Infiltrationszone; auch das ganze Stroma ovarii erscheint infiltriert. Die zentralen Partien sind völlig nekrotisch. Unter der Ovarialkapsel findet sich ein weitmaschiges zahlreiche gelblich gefärbte amorphe Massen enthaltendes Gewebe (s. Preobraschenski, Präparat vom 37. Tage). Hier und da werden regenerierte, gesunde Zwischenzellen angetroffen. Die spärlichen Follikel sind sämtlich mehr oder weniger stark geschädigt.

Nach $2\,^1/_2$ Monaten fand ich das z. Z. der Transplantation 1,0 : 0,6 cm große Ovarium in ein schwammiges, 1,0 : 0,6 cm großes Gebilde, das an zwei voneinander getrennten Stellen Anhäufungen von Riesenzellen mit darin eingeschlossenen hyalin degenerierten Zonae pellucidae enthielt, verwandelt. Zwischenzellen fanden sich nur vereinzelt vor (Taf. I Fig. 4).

Nach 4 Monaten bleiben vom Eierstock nur noch spärliche Reste erhalten. Wir finden ein außerordentlich weitmaschiges vakuolisiertes Gewebe mit darin eingelassenen Riesen — und z. T. auch mit mehr oder weniger gut erhaltenen Zwischenzellen.

Nach $5\,^1/_2$ Monaten findet man im Transplantat, in der Regel, nur noch gut erhaltene Zwischenzellen, mit ziemlich deutlich konturierten Zellleibern und schön gezeichneten Kernen, event. auch vereinzelt hyalin degenerierte Eizellen. Diese Feststellung stützt sich auf die mikroskopische Untersuchung von 4 Eierstöcken. Nekrose fand ich nur in dem einem Ovarium, das überhaupt, in mancher Hinsicht, ein größeres Interesse beansprucht.

Zur Zeit der Transplantation war dieses Ovarium 1,3 : 0,7 cm, bei der Obduktion 1,7 : 1,8 : 1,2 cm groß. Die Oberfläche, mit einer der früheren Peritonealfaltenligatur entsprechenden derbfaserigen Einschnürung, war stark höckerig. Nach dem Beckenraum zu lag das Transplantat völlig frei zutage. Die mikroskopische Untersuchung ergab folgendes: das stark vergrößerte Organ enthält 5 nekrotische Herde. Die äußere Kapsel besteht aus ziemlich zell- und faserreichem Gewebe, das auch die zentralen Partien des Eierstocks ausfüllt. Zum Teil besitzen die Zellen außerordentlich große, mit schöner Chromatinzeichnung versehene ovale Kerne. Die Gefäßversorgung des Gebildes ist eine wenig ausgiebige. Die nekrotischen Herde bestehen aus grobkörnig mit Hämatoxylin sehr dunkel verfärbten Detritusmassen. In dem um die Nekrose herum gelegenen Gewebe erkennt man sehr gut erhaltene, völlig gesunde, in Strängen und Zügen angeordnete, und in Spalten des derben Bindegewebes eingeschlossene Zwischenzellen. Hier und da findet man fein gekörnte Elemente vor (Taf. I Fig. 3). Follikel und Corp. lutea waren nicht zu finden.

Die Ergebnisse der bis in die Mitte des 6. Monats verfolgten einfachen homöoplastischen Eierstocküberpflanzungen beim Kaninchen lassen sich im großen und ganzen folgendermaßen zusammenfassen: das Keimepithel geht, in den weitaus meisten Fällen, innerhalb der 4 auf die Transplantation folgenden Tage zugrunde. Die Tunica albuginea erfährt sehr bald eine Auflockerung und damit zusammenhängende bedeutende Verbreiterung; diese Veränderung läßt sich schon am 1. Tage mit einiger Deutlichkeit erkennen und erreicht am 4. Tage ihren Höhenpunkt. In der folgenden Zeit wird die Tunica albuginea wieder allmählich dichter, faserreicher und präsentiert sich nach Ablauf von etwa $5^1/_2$ Monaten als eine mehr oder weniger dünne, den Ovarialrest umgebende bindegewebige Kapsel.

Nach 2 Tagen tritt an der unteren Grenze der Tun. alb. eine (sehr wechselnde Verhältnisse bietende) zellige Infiltration auf. In der Regel beschränkt sie sich auf die peripheren Teile des transplantierten Ovariums, ist an Stellen, wo der Ovarialoberfläche fremdes Gewebe angelagert ist, bedeutend stärker ausgebildet, kann aber in manchen Fällen sich über die ganze Substanz des Organs erstrecken. Am 5. Tage fängt diese mehr oder weniger zusammenhängende Infiltrationszone an allmählich von der Peripherie nach den zentral gelegenen Teilen des Eierstocks vorzurücken. In Präparaten vom 26. Tage findet man einen zentralen Gewebszerfall, der bis in den 2. Monat hinein bestehen kann. Nach $5^1/_2$ Monaten schwindet, in der Regel, jede Spur einer irgendwie nennenswerten Infiltration oder Gewebsnekrose.

Das Eindringen neugebildeter Gefäße aus der Umgebung in das Pfropfreis hinein beginnt etwa am 3. Tage und erreicht am 5. einen ganz bedeutenden Umfang. Nach $5^1/_2$ Monaten findet man das transplantierte Organ mit einem weitmaschigen Gefäßnetz durchzogen.

Die Zwischenzellen weisen am 2. Tage nach der Transplantation geringe Veränderungen auf und fangen etwa vom 2. Tage an sich wieder

allmählich zu erholen. In Präparaten aus der Mitte des 6. Monats fand man vollkommen gesunde Elemente vor.

Unter den Follikeln scheinen die primären die am meisten widerstandsfähigen zu sein: nach 11 Tagen waren mehrere davon noch völlig gesund und nach 26 Tagen noch leidlich gut erhalten. Die Sekundärfollikel verfallen der Degeneration in viel kürzerer Zeit. Als die am wenigsten widerstandsfähigen müssen die Graaf'schen Follikel bezeichnet werden.

Nach Ablauf von $5^1/_2$ Monaten werden in den Eierstöcken überhaupt keine Follikel mehr und nur selten degenerierte Eizellen angetroffen.

In den von nicht geschlechtsreifen Kaninchen stammenden Präparaten aus dem 3. und 4. Monat fanden sich sehr viel Riesenzellen.

Soweit reichen also meine eigenen Erfahrungen.

Über das weitere Schicksal der homöoplastisch transplantierten Ovarien belehren uns Versuche von Knauer und Higuchi. Der erstgenannte Autor fand in drei Fällen, nach einer B.-Z. von $1^1/_4$ Jahr keine Spur von transplantierten Eierstöcken. Die totale Resorption kann gelegentlich auch viel früher erfolgen. Versuche von Higuchi zeigen uns jedoch, daß dieses nicht immer der Fall zu sein braucht. Higuchi fand nämlich nach 1 Jahr und 33 Tagen die homöoplastisch transplantierten Ovarien zwar bedeutend verkleinert, jedoch ziemlich ausgiebig vaskularisiert, in der Hauptmasse aus Stroma- (Zwischen-?)zellen bestehend und ganz vereinzelte stark geschädigte Primärfollikel enthaltend.

Die größte Beobachtungszeit in der Homöoplastik finden wir wiederum bei einem Versuche von Knauer. Nach $1^1/_2$ Jahr hatte sich hier das zylindrische Keimepithel noch erhalten. Von Follikeln war nur ein cystisch degeneriertes Exemplar zu sehen. Die Zellgrenzen der Zwischenzellen erschienen scharf; die Kerne gut färbbar; das Protoplasma getrübt und gekörnt.

In der ersten auf die Transplantation folgenden Zeit nehmen die überpflanzten Eierstöcke nicht unbeträchtlich an Größe zu. Die Vergrößerung kann noch nach 26 Tagen nachweisbar sein. Vom dritten postoperativen Monat an tritt eine deutliche Volumabnahme ein, so daß es gegen Mitte des sechsten Monats bis auf $^2/_3$ oder noch weniger seiner ursprünglichen Größe reduziert erscheinen kann.

Was die Schwankungen in der Größe des Körpergewichts anbelangt, so konnte ich bei den getöteten Tieren fast ausnahmslos eine Gewichtszunahme konstatieren. Im Durchschnitt betrug sie 550 g. Kan. Nr. 13, B.-Z. II, 16, geschlechtsreif, erhält die Ovarien eines nicht voll ausgebildeten Tieres; Gewicht vor der Transplantation 2900 g, z. Z. der Sektion 3550 g. Kan. Nr. 14, geschlechtsreif, erhält beide Eierstöcke des nicht geschlechtsreifen Kan. Nr. 6, B.-Z. III, 29; Gewicht 2600→3100 g. Kan. Nr. 15, nicht geschlechtsreif, erhält die Ovarien des geschlechtsreifen Kan. Nr. 16, B.-Z. V, 16; Gewicht 1650→2200 g. Nur das Kaninchen Nr. 16, geschlechtsreif, daß die Eierstöcke vom nicht ausgebildeten Kan. Nr. 15 erhielt, zeigte eine geringe Abnahme des Körpergewichts (um 220 g). Es läßt sich aus den hier angeführten Daten keine gesetzmäßige Abhängigkeit zwischen dem Fettansatz im Körper des operierten Tieres und dem ursprünglichen Reifegrad des Pfropfreises ableiten.

Es erübrigt nun noch die Einwirkung der Transplantation nach längerer Beobachtungszeit auf die Zitzen und das innere Genitale zu berücksichtigen. Meine diesbezügliche Erfahrungen erstrecken sich auf vier Kaninchen (Nr. 13, 14, 15 und 16), mit B.-Z. von II, 16, III, 29 und zwei von je V, 16. Die Zitzen wiesen keine entscheidende Größenabnahme auf.

Den geschlechtsreifen Kan. Nr. 13, 14 und 16 wurden Eierstöcke von nicht völlig ausgebildeten Tieren überpflanzt. Die Größe des Uterus und der Uterushörner nahm in sämtlichen Fällen an Breite bedeutend ab. Besonders charakteristisch ist in dieser Hinsicht der Befund am Kan. Nr. 16, B.-Z. V, 16. Die Breite des Uterus betrug bei der Operation 2,0 cm, bei der Sektion 1,0 cm; die entsprechenden Dimensionen der Uterushörner waren 1,4 und 0,6 cm. Bei dem nicht geschlechtsreifen Kan. Nr. 15 (B.-Z. V, 16), welchem Ovarien des reifen Kan. Nr. 16 mit makroskopisch erkennbaren Corp. lutea implantiert wurden, ließ sich ein Wachstum des inneren Genitals feststellen. Die Uterushörner nahmen im Querdurchmesser um 2 mm zu (0,3 → 0,5 cm). Die Muskelschichten waren hier kräftig entwickelt. Die mikroskopische Untersuchung des Ovarium ergab ein Fehlen von Corpora lutea und das Vorhandensein gut erhaltener Zwischenzellen.

Bei den anderen Tieren (13, 14 und 16) erwies sich die Muskulatur des inneren Genitals bindegewebsreicher und von geringerer Ausbildung als sonst. Die hier besprochenen Befunde zeigen uns also, daß nach Überpflanzung von nicht reifen Eierstöcken auf geschlechtsreife Tiere eine mehr oder weniger ausgeprägte Atrophie und Hypoplasie, nach Übertragung von reifen Ovarien auf junge Tiere — dagegen — ein deutlich erkennbares Wachstum des inneren Genitals auftritt.

In den Versuchen von Higuchi und Knauer ging gleichfalls mit dem Schwund des Ovarialgewebes eine verschieden stark ausgeprägte Atrophie des inneren Genitals Hand in Hand.

Es erübrigt noch über einige Fälle von Schwangerschaft nach homöoplastischen Ovarientransplantationen zu berichten. Magnus implantierte schwarzen, zuvor kastrierten Kaninchen von albinotischen Tieren stammende Eierstöcke, und brachte nach einiger Zeit die Versuchstiere zu einem albinotischen Männchen. Das Tier wurde geschwängert und warf je ein schwarzes und albinotisches Junge. Am Ende der nächsten Schwangerschaft ging es zugrunde; die Obduktion ergab den völligen Schwund deslinken Ovarium, das rechte Ovarium hatte sich erhalten und wies sieben an seiner Oberfläche sichtbare Corpora lutea auf. Das rechte Uterushorn enthielt zwei ganz dunkle und zwei blonde Früchte.

Mc. Cone berichtet über zwei Fälle von Schwangerschaft nach homöoplastischen Ovarientransplantationen. Einem zuvor kastrierten Kaninchen wurden die Eierstöcke eines anderen Kaninchens auf das Omentum maj. und das Lig. lat. unter Taschenbildung überpflanzt. Vier Monate später warf das Tier fünf gut entwickelte Sprößlinge.

Auch bei einem anderen Kaninchen erlebte Mc. Cone sieben Monate nach der homöoplastischen Ovarientransplantation die Geburt dreier normal ausgebildeten Jungen. Die überpflanzten Eierstöcke waren angewachsen, groß und mit mehreren an der Oberfläche des Organs deutlich erkennbaren Graaf'schen Follikeln und Corp. lutea versehen.

Foà sah ebenfalls in zwei Fällen, zwei und fünf Monate nach homöoplastischer Ovarientransplantation Schwangerschaft eintreten.

Die vorliegenden Befunde stehen im schroffen Gegensatz zu all unseren sonstigen Erfahrungen auf dem Gebiete der homöoplastischen Ovarientransplantation.

Die bezüglichen Veröffentlichungen lassen allerdings keinen Zweifel über die Richtigkeit der einzelnen Beobachtungen aufkommen, um so mehr erscheint es geboten die Ausnahmestellung solcher Befunde scharf zu betonen. Wenn wir uns vorsichtig ausdrücken wollten, so müßten wir sagen: in vereinzelten Fällen scheinen sich die vielseitigen (generativen und innersekretorischen) Funktionen des homöoplastisch transplantierten Ovariums erhalten zu können; dieses bildet jedoch durchweg die Ausnahme und bedarf vor allem weiterer experimenteller, unter verschärften Versuchsbedingungen durchgeführte Nachprüfung.

Alles vorhergesagte bezog sich auf die Überpflanzung von meist reifen Eierstöcken. Es liegen aber auch einige von Foà an jungen und älteren Tieren ausgeführte Implantationen von embryonalen Ovarien vor.

Auf 1—2 Monate alte Kaninchen überpflanzte embryonale Ovarien behielten nach III, 10 ihren im allgemeinen jugendlichen Charakter, wiesen zugleich eine Verringerung der Zahl der in Bildung begriffener Follikel sowie der Pflüger'schen Schläuche auf.

Nach Übertragung embryonaler Ovarien auf 1—2 Jahre alte Kaninchen nahmen die Eierstöcke den Charakter des ausgereiften Organs an, und schwanden vollständig, wenn sie 5—6 Jahre alten Tieren eingepflanzt wurden.

Unsere Erfahrungen in der homöoplastischen Ovarientransplantation können wir also zusammenfassen: die überpflanzten Eierstöcke können anheilen und weiter funktionieren, erfahren aber im Vergleich zur autoplastischen Ovarientransplantation eine viel stärkere Schädigung, gehen auch in viel kürzerer Zeit als bei Autoplastik zugrunde. Der bekannte trophische Einfluß auf das innere Genitale bleibt auch hier unverkennbar. Die Möglichkeit einer Schwängerung der operierten Tiere ist mit wünschenswerter Sicherheit bis jetzt nicht bewiesen.

2. Homöoplastik nach Lebervorbehandlung des Empfängers.

Mehrere Forscher (Clowes, Baeslack, Ehrlich, Gaylord, Jensen u. A.)[1] haben an der Hand entsprechender Versuche den Nachweis erbracht, daß es durch Vorbehandlung der Tiere mit Geschwulstmaterial oder normalem Gewebe gelingt, die betreffenden Tiere von der Wirkung nachträglich überpflanzter Tumoren zu schützen, daß sich hierdurch gewissermaßen ein Zustand von Geschwulstimmunität herbeiführen läßt.[2])

Diese Immunität erwies sich zudem als keine streng spezifische, da mit Verimpfung eines bestimmten Materials dem Organismus ein ziemlich weitgehender Schutz gegenüber verschiedenen Tumorarten gewährt wurde;

---

[1]) Schöne, Liter.-Verz. Nr. 66.

[2]) Flexner und Jobling gelang es durch Vorbehandlung der Tiere mit auf 56 ° erhitztem Geschwulstmaterial, Moreschi — mit normalem, nicht erhitzten Gewebe — die Angangsziffer der nachträglich verpflanzten Tumoren zu erhöhen (Liter. Nr. 67, S. 65).

immerhin erschien das artgleiche Gewebe in Beziehung auf die immunisierende Wirkung dem artfremden überlegen.

Schöne (Literat.-Verz. Nr. 66) warf nun die Frage auf, ob „eine solche Immunität auch das Anwachsen normaler Gewebe zu beeinflussen imstande sei?“ Schöne nahm homöoplastische Hauttransplantationen bei Mäusen und Ratten vor, wobei es sich zeigte, daß „Mäusehaut, auf Ratten transplantiert, schneller zugrunde ging, wenn die Ratten mit Mäuseorganen vorbehandelt worden waren“.

Weitere Versuche in der gleichen Richtung wurden von Schöne an Kaninchen angestellt. Unter den 64 autoplastischen Ohrhauttransplantationen konnte in 63 Fällen ein positiver Erfolg verzeichnet werden. Die einfachen Homöoplastiken (d. h. ohne Vorbehandlung der operierten Tiere) fielen weniger glücklich aus: unter 92 Fällen konnte nur in einem Falle ein Dauerresultat konstatiert werden. Für gewöhnlich verfielen die überpflanzten Hautstücke einer mehr oder weniger weitgehenden Nekrose, event. auch einer Substitution.

Den Immunisierungsversuchen wurden 10 Kaninchen unterzogen; 7 davon erhielten intraperitoneal feinzerschnittene embryonale Haut, 2 Kaninchen je eine (gleichfalls in Stücke zerschnittene) Niere und 1 Kaninchen ein Stück Leber, beides vom trächtigen Tier. „Nach 24 Tagen wurden zwischen den 10 vorbehandelten und 10 anderen Kaninchen Hautlappen am Ohr ausgetauscht, gleichzeitig wurde bei jedem einzelnen Tier am anderen Ohr eine entsprechende Autoplastik vorgenommen.“

Die Anheilung der autoplastisch transplantierten Hautlappen erfolgte ohne jede Störung. Unter den Homöoplastiken müssen 2 Gruppen auseinander gehalten werden: die mit Haut und die mit Niere resp. Leber vorbehandelten Tiere. Bei der 1. Gruppe der Kaninchen zeigten sämtliche homöoplastisch transplantierte Hautstücke bereits 15 Tage nach der Operation eine geringere Anheilungstendenz als die entsprechenden Pfropfreiser bei den Kontrolltieren, bei denen der Demarkationsprozeß ein viel weniger ausgesprochener war. Bei dem mit Leber und Niere vorbehandelten Tieren schien das Resultat eher umgekehrt zu sein, oder wie Schöne sich ausdrückt: „daß die Vorbehandlung hier möglicherweise im umgekehrten Sinne, wie bei anderen Tieren gewirkt habe“. Bei 2 dieser Tiere will Schöne einen Zufall nicht ausschließen.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß:

1. autoplastische Hauttransplantationen bei Kaninchen glattweg gelingen;
2. daß entsprechende Homöoplastiken in einem nur ganz geringen Prozentsatz der Fälle von positivem Erfolg gekrönt werden;
3. daß intraperitoneale Einführung von organgleichem Gewebe den Organismus gegen spätere Transplantationen immunisiert und daß
4. Vorbehandlung mit organfremden Gewebe die Anheilungstendenz beim Transplantat u. U. eher zu steigern scheint.

Aus dem oben Erwähnten ging hervor, daß die durch Vorbehandlung herbeigeführte Immunität keine streng spezifische ist, so daß ein Organismus durch Verimpfung verschiedenen pathologischen oder normalen Materials sich gegen bestimmte Tumoren immunisieren läßt, und daß die Gewebsgleichheit des Vorbehandlungsmaterials und des Pfropfreises im allgemeinen ungünstigere Anheilungsbedingungen herbeiführt.

Diese schädigende Wirkung der Vorbehandlung äußerte sich auf das deutlichste auch in den von Schöne an Mäusen und Ratten angestellten

Versuchen, obwohl SCHÖNE's Publikation uns bezüglich der Artgleichheit des verimpften Materials im unklaren läßt.

Die bei Kaninchen gewonnenen Resultate liefern zunächst Belege für die Realität des Begriffes der Transplantationsimmunität, bringen aber zugleich eine neue Tatsache, nämlich: daß Vorbehandlung mit gewebsfremdem Material den Erfolg einer Transplantation möglicherweise begünstigt. Diese These basiert, unter Vorbehalt, auf den Ergebnissen einer einzigen Beobachtung.

Es erschien mir wünschenswert, dieses Resultat, wie überhaupt die Erscheinungen der Transplantationsimmunität, an einem anderen Objekte — dem Ovarium — nachzuprüfen, und so unternahm ich eine Reihe von Eierstocküberpflanzungen bei parenteral mit Leber vorbehandelten Kaninchen.

Eierstockgewebe wurde in keinem einzigen Falle zur Vorbehandlung benutzt, so daß ich die Frage, wie sich das transplantierte Ovarium nach vorhergehender Impfung des Empfängers mit organgleichem Gewebe verhält, zu beantworten nicht in der Lage bin.

Nach dem Versuche von SCHÖNE sollte man erwarten, daß das überpflanzte Ovarium nach Lebervorbehandlung des Empfängers gleich gut oder auch besser anheile, sich schneller nach der Implantation erhole, sich somit besser erhalte und länger funktionstüchtig bleibe, als eventuell bei einfachen Homöoplastiken.

Die Ergebnisse meiner Versuche haben diese Erwartungen nicht erfüllt.

Im ganzen wurden von mir 28 Kaninchen mit Leber vorbehandelt. Die Ovarientransplantation konnte jedoch nur bei 10 Tieren ausgeführt werden, da die übrigen noch vor dieser 2. Operation eingingen. Von diesen 18 Kaninchen gelangten 11 zur Sektion. Wenn wir zunächst nur die letzteren ins Auge fassen, so ergibt sich: daß der Exitus im Anschluß an die Lebereinführung nach sehr ungleichen Zeitintervallen und zwar nach Ablauf von 1 bis zu 14 Tagen erfolgte. Am häufigsten gingen die Tiere am 3. postoperativen Tage zugrunde.

In den ersten 7 auf die Vorbehandlung folgenden Tagen nahm das Körpergewicht ständig ab; am 2. Tage nach Lebereinführung blieb es zunächst noch unverändert; nach 3 Tagen war ein Verlust von 100 g, nach 4 Tagen von 360 g, nach 7 Tagen von 850 g zu verzeichnen. Vom 8. Tage an verringerte sich wieder die Gewichtsabnahme. 8 Tage nach der Operation konnte gegenüber dem ursprünglichen Gewicht ein Unterschied von 500 g, nach 14 Tagen von 600 g konstatiert werden.

Außer der mehr oder weniger bedeutenden Abmagerung zeigten einige hierher gehörige Tiere verschiedene Krankheitssymptome, die aber für uns von keiner weiteren Bedeutung sind. Ich beschränke mich auf die Wiedergabe im Auszuge nur eines Protokolls, welches in mancher Hinsicht von Interesse sein dürfte und auf dessen Inhalt wir noch weiter unten kurz zurückzukommen Gelegenheit finden werden. „Kaninchen Nr. III. Am 11. XII. 12 Vorbehandlung mit Leber. Das Tier geht am 13. XII. ein. Gleich am nächsten Tage nach der Operation wurde das Kaninchen sichtlich krank: saß regungslos im Käfig, fraß nichts und wehrte sich nicht gegen Berührungen. Bei der Sektion fand man die Stücke eingeführter Leber zusammengebacken und mit dem Dickdarme und der Bauchwand durch zarte Adhäsionen verlötet. An diesen Stellen wies die Darmwand, von der Serosa her betrachtet, kleine rote Infarkte auf."

Bei all diesen Tieren war bei der Sektion eine greifbare Todesursache zunächst nicht zu eruieren.

Die nicht sezierten 7 vorbehandelten Kaninchen gingen in der Regel sehr bald nach Lebereinführung ein.

Der bald nach Lebereinführung eintretende Tod, die bedeutende Gewichtsabnahme ließen auf irgendein toxisches Moment schließen. Theoretisch kamen folgende Möglichkeiten in Betracht: die Wirkung des zur Narkose benutzten gewöhnlichen, ungereinigten Äthers, des zur Beseitigung der Bauchhaare verwendeten Schwefelnatriums und eine Giftwirkung seitens der eingeführten Leber.

Die beiden ersten „Ursachen" (Schwefelnatrium und Äther) wurden baldigst beseitigt; ich hatte mit den Operationen am 19. VIII. 12 begonnen und bereits vom 24. XI. an, d. h. gleich nach der ersten Lebereinführung, ließ ich das Schwefelnatrium weg und verwendete bei der Narkose nur mehr „Aether pro narcosi" (SCHERING).

Trotzdem war die Häufung der Todesfälle unter meinen vorbehandelten Tieren nicht aufzuhalten; ich schloß daher auf eine (hypothetische) toxische Wirkung des eingeführten Gewebes, konnte mir aber diese Wirkungsweise nicht näher erklären, geschweige denn beseitigen. (In Beziehung auf die Giftigkeit der eingeführten Leber dachte ich noch an die Wirkung von Abwehrfermenten, jedoch erwies sich diese Annahme im Lichte der von SCHÖNE gemachten Erfahrungen, als nicht stichhaltig).[1])

[1]) Nach Abschluß vorliegender Arbeit wurde ich von Herrn Prof. BORST auf eine größere Publikation SCHÖNE's (Liter. Nr. 67) aufmerksam gemacht. Da finde ich auf p. 73 folgenden Satz: „Daß die Resorption anderer körperfremder Gewebe, z. B. von Leber, Blut usw., tödlich wirken kann (hat Verfasser) oft gesehen, es ist wohlbekannt"; es folgt ein Verweis auf die im Anhange angeführten Tabellen über die einzelnen hierher gehörigen Versuchsergebnisse (Tab. 66—69).

Aus diesen Tabellen ist zu ersehen, daß SCHÖNE einer ganzen Reihe von weißen Mäusen verschieden große Mengen (0,5—0,1) eines Breies aus von artgleichen Tieren entnommenen Organen (Leber, Milz, Niere) und von defibriniertem Blut, dabei fast regelmäßig (mit Ausnahme einer Versuchsreihe, bei der das defibrinierte Blut mit 0,9 %iger NaCl-Lösung auf 10—20 % Konzentration gebracht wurde) ohne jeden Zusatz intraperitoneal einführte und daraufhin in einem großen Prozentsatz der Fälle den Exitus letalis beobachtete.

In der Versuchsreihe, bei der defibriniertes mit NaCl-Lösung verdünntes Blut zur Anwendung gelang, ist die Vergiftungsmöglichkeit mit Gewebsextrakten (Gewebslymphe!) ohne weiteres gegeben (s. weiter unten den Aufsatz von FEIEDBERGER und UNGERMANN). Aber auch in den übrigen Fällen läßt die Versuchsanordnung die toxische Wirkung der Organextrakte kaum mit Sicherheit ausschließen.

Das toxische Agens bildet sich nämlich in den Organen fast unmittelbar im Anschluß an deren Exstirpation. Diese Bedingung wird ja auch beim Zubereiten des Organbreies (vielleicht in noch höherem Maße) erfüllt. Nach Einführung des Breies in die Bauchhöhle wird er infolge seiner Beschaffenheit sehr bald mit Lymphe des Empfängers durchtränkt, wobei die toxischen Substanzen zur Auslaugung gelangen.

Wir müssen also sagen: solange die Wirkungen von Organextrakten bei derartigen Versuchsanordnungen nicht mit Sicherheit auszuschalten sein werden, dürfen wir die Folgeerscheinungen der Vorbehandlung, wenn überhaupt, so doch unmöglich und allein auf Rechnung der primären Toxizität des eingeführten Gewebes setzen.

Erst nach Erscheinen eines Aufsatzes von E. Friedberger und E. Ungermann, über die „Giftwirkung von artgleichen Organextrakten“ im Oktoberheft 1913 d. „Jahresk. f. ärztl. Fortb.“ war eine befriedigende Erklärung für die oben skizzierten Erscheinungen gegeben.

Brieger und Uhlenhuth (s. d. zit. Abh.) machten im Jahre 1898 auf die Giftwirkung artgleicher Organextrakte aufmerksam. Doch erst nach Bekanntwerden der Arbeiten von Cesa-Bianchi und Dold (1911) über die akut toxische Wirkung von artgleichen Organauszügen bei intravenöser Einführung, wurde dieser Frage eine größere Aufmerksamkeit geschenkt.

Es zeigte sich nämlich, daß wässerige Organextrakte bei intravenöser oder intraperitonealer Zuführung auf den betreffenden Organismus eine Giftwirkung auszuüben vermögen, und daß gerade die artgleichen Organauszüge die artfremden an Toxizität übertreffen. Der Grad der Giftigkeit hängt aber noch von vielen anderen Faktoren ab. Nicht alle Organe erweisen sich in bezug auf Giftigkeit der aus ihnen gewonnenen Extrakte als gleichwertig: obenan muß die Lunge gestellt werden; ihr folgen — einer geringeren Giftwirkung entsprechend — Niere, Herz und Leber.

Dem Blutgehalt des zu extrahierenden Organs und dem allgemeinen Ernährungszustand des Spenders kommt gleichfalls eine hohe Bedeutung zu: die entbluteten Organe und Organe, die von in ihrer Ernährung stark heruntergekommenen Tieren stammen, liefern besonders stark giftige Extraktivstoffe.

Alle diese Giftstoffe haben gemeinsam, daß sie nur in Wasser (speziell in sterile physiologische NaCl-Lösung) übergehen. Sie können aus den Organen weder mit Äther, noch mit Alkohol, Chloroform oder Azeton extrahiert werden, dürfen also nicht zu den Lipoidstoffen gerechnet werden.

Die verschiedene Dosierung des einzuführenden Extrakts ruft ungleichartige Vergiftungserscheinungen hervor. Kleine Dosen erzeugen Fieber; untertödliche zunächst einen bedeutenden Temperaturabfall; der Tod tritt erst in mehreren Stunden ein. Die Injektion größerer Extraktmengen ruft starke klonische Krämpfe, die von einem Zustand völliger Reaktionslosigkeit gefolgt werden, hervor; das Tier geht unter ausgesprochenen dyspnoischen Erscheinungen zugrunde. „Doch kann auch nach schweren Krankheitserscheinungen in kurzer Zeit eine völlige Wiederherstellung der Tiere eintreten.“

Die hier besprochenen Gifte sind nicht, wie z. B. Adrenalin oder Thyreoidin, spezifischer Natur: sie lassen sich aus den verschiedensten Organen gewinnen. Daß die Giftwirkung der wässerigen Extrakte auch nicht auf Rechnung eines Eiweißkörpers gesetzt werden kann, geht aus der unveränderten Toxizität von eiweißfreien Auszügen hervor.

Die Giftstoffe werden in Blutkörperchen und Knochenmarkzellen vermißt, sind also nur an die übrigen Gewebe gebunden, müssen vermutlich der Gewebslymphe entstammen.

Ihre Wirkung äußert sich in Förderung der Blutgerinnung; der auf eine akute Vergiftung folgende Tod hat die Blutgerinnung in den Gefäßen des kleinen Kreislaufs zur Ursache. Unter Verwendung von Hirudin (auch hypertonischen NaCl-Lösung, CaCl oder Natriumzitrat) läßt sich die Wirkung der Extrakte beheben. Diese Beobachtung bekräftigt uns in der Annahme, daß das fragliche Gift nichts anderes als das Thrombin ist.

Nach Einführung von Organextrakten konnte eine mehr oder weniger lang dauernde Immunität nicht erzielt werden. Nach 24—48 Stunden war

der Organismus wieder der Extraktwirkung schutzlos preisgegeben. Übrigens „läßt sich eine Spezifität nicht erkennen. Es handelt sich (hier) um reaktive Veränderungen des Organismus, als deren Wesen man nicht das Auftreten eines das Gift bindenden Antikörpers anzusehen hat, sondern ein negatives Moment, den gänzlichen Verbrauch des mit dem giftig wirkenden Stoff in Beziehung tretenden Körpers unter Ausbleiben schädigender Veränderungen."

Dieser Satz ist von ausschlaggebender Bedeutung für die richtige Bewertung der bei vorbehandelten Kaninchen gewonnenen Transplantationsergebnisse.

Bei den 10 hierher gehörigen Tieren wurde die Eierstocküberpflanzung in keinem einzigen Falle vor Ablauf von mindestens 8 Tagen nach Lebervorbehandlung vorgenommen, also zu einer Zeit, wo die mit der Leber intraperitoneal eingeführte Extraktmenge aus dem Körperhaushalte bereits eliminiert worden ist.

Es müssen also sämtliche Veränderungen in den den vorbehandelten Tieren implantierten Eierstöcken, soweit sie von Prozessen bei einfacher Homöoplastik differieren, einzig und allein auf die Wirkung der nach Lebereinführung im Organismus des Empfängers gebildeten Abwehrfermente zurückgeführt werden.

Wie schon oben kurz erwähnt, überstanden 10 Kaninchen die Vorbehandlung ganz gut und wurden sämtlich — aber nicht vor Ablauf von mindestens 8 Tagen nach Lebereinführung — der Eierstocküberpflanzung unterzogen. Der größte Zeitraum, der zwischen beiden Operationen zu liegen kam, betrug 29 Tage (Kaninchen Nr. 22).

4 zu dieser Gruppe gehörende Tiere wurden getötet; die übrigen unterlagen verschiedenen Erkrankungen (Lungentuberkulose, postoperative intraperitoneale Blutung und, in einem Falle, eiterige Bauchfellentzündung). Es kann uns daher auch nicht wundernehmen, daß diese Tiere an Gewicht mehr oder weniger abnahmen. In 2 Fällen (Kaninchen getötet) konnte nach einer Beobachtungszeit von über $4^1/_2$ Monaten eine Gewichtszunahme von 80 g und 350 g festgestellt werden.

Erst unter dem Gesichtspunkte der Giftwirkung von artgleichen wässerigen Organextrakten erhalten die bald nach Lebereinführung auftretende Abmagerung und der baldige Exitus letalis des operierten Tieres eine befriedigende Erklärung. Vielleicht verdanken die oben im Protokoll Nr. III erwähnten roten Infarkte ihren Ursprung gerade der lokal einsetzenden Wirkung der Extraktivstoffe.

Es erscheint noch von Wichtigkeit, mit einigen Worten der Entstehung und Wirkung der nach Vorbehandlung der Tiere mit irgendeiner Stoffart auftretenden Abwehrfermente zu gedenken. Die weiteren Ausführungen basieren auf dem Buche „Abwehrfermente des tierischen Organismus" von E. Abderhalden.

Man hat gefunden, daß nach parenteraler Einführung von Eiweiß, Kohlehydraten, Fett und anderen Stoffen in dem betreffenden Organismus Fermente zur Ausbildung gelangen, die gegen dieses körper-, plasma- oder zellfremdes Material gerichtet sind und über kurz oder lang seinen Abbau allmählich bewirken.

Diese Abwehrfermente sind insoweit spezifischer Natur, als sie auf nur zu einer bestimmten Stoffart gehörige Körper und deren Abkömmlinge eingestellt sind[1]). Nach Vorbehandlung mit irgendeinem Protein z. B. erlangt der

[1]) Anmerkung bei der Korektur: Die Frage nach der Spezifität der Abwehrfermente gegenüber Eiweißkörpern von bestimmter Herkunft steht

Organismus die Fähigkeit, sehr verschiedene Proteine und deren Spaltungsprodukte (Peptone usw.) abzubauen. Dagegen erweist sich das gebildete Ferment gegenüber Fett oder Kohlehydraten als völlig wirkungslos.

Die Abwehrfermente können sehr bald nach stattgehabter Vorbehandlung in den Körpersäften mittels besonderer Methoden nachgewiesen werden, und zwar scheinen sie nach intravenöser (auch intraperitonealer?) Verimpfung des Materials früher aufzutreten, als nach subkutaner Zuführung. So sagt Abderhalden, daß, wenn „Eiweißstoffe subkutan zugeführt wurden, es 3—4 Tage dauerte, bis die Fermentbildung voll zur Geltung kam“ und daß „nach intravenöser Zufuhr von Rohrzucker bereits nach einer Viertelstunde Invertin im Blutplasma nachweisbar war“. Der Fermentgehalt des Plasmas hält bis zu 3 Wochen an.

Bei meinen Tieren unternahm ich die Ovarientransplantation etwa am 9.—29. Tage nach der Lebervorbehandlung. Der Zeitraum zwischen den beiden Operationen belief sich, genau gesagt, auf 8, 10, 11, 12, 14, 18, 19 und in einem Falle auf 29 Tage. Man sollte meinen, daß im letzten Falle die Fermentwirkung z. Z. der Transplantation bereits erloschen gewesen sei, daß somit das Tier zur Gruppe der einfachen Homöoplastik gerechnet werden müsse. Dieser Einwand hätte in weniger verschärftem Maße auch gegen andere Transplantationsergebnisse (Überpflanzung nach 12, 14, 18 und 19 Tagen) erhoben werden können. Wie aber bereits oben erwähnt, bedingen die Abwehrfermente einen stufenweisen Abbau des verimpften Materials, und so müßte denn, unserer Ansicht nach, die Bildung der Fermente so lange anhalten, bis das eingeführte Material nicht vollständig „verdaut“ sei (s. auch Schöne l. c., bezüglich des Zeitpunktes der Transplantation nach Vorbehandlung).

Ich führte meinen Tieren in der Regel $1^1/_2$—2 ccm Leber intraperitoneal ein. Gelegentlich der zweiten Laparotomie wurde der an den eingeführten Leberstückchen erhobene Befund stets protokolliert und in keinem einzigen Falle wurde die eingeführte Leber vermißt. Bei Sektionen von über 4 Monate lang beobachteten Tieren waren die Reste des fremden Organs (mit einer einzigen Ausnahme) noch makroskopisch zu erkennen. Beim Kaninchen Nr. 24 B.-Z. III, 25 war das „Colon asc. durch breite, zarte Bindegewebsstränge an die seitliche Bauchwand fixiert. Hier fand man 3 bräunlich pigmentierte Flecke von unregelmäßiger Gestalt und dem Aussehen einer geschrumpften Narbenmasse. Ähnliche Pigmentierungen waren auch am ventralen Blatte des Omen maj. deutlich zu erkennen.“ Das waren die letzten Überreste der zur Vorbehandlung gebrauchten Leberstückchen.

In diesem Falle begegnen wir einer vollständig erfolgten Resorption des eingeführten Organs. Dieser Zustand konnte aber, wie die übrigen Fälle zu Genüge illustrieren, unmöglich schon lange bestanden haben, so daß es naheliegt anzunehmen, daß auch hier die Eierstöcke mindestens 2 Monate nach der Transplantation der Wirkung der Abwehrfermente ausgesetzt gewesen waren.

---

zurzeit im Vordergrunde der Diskussion. Abderhalden (M. m. W., 1914, Nr. 8), Fuchs (id. 1913, Nr. 40) u. A. vertreten die Ansicht von der streng organspezifischen Wirkung der Abwehrfermente. Flatow (M. m. W., 1914, Nr. 9) und andere Forscher sehen sich auf Grund eigener Versuche genötigt, den Abwehrfermenten eine Organspezifität unbedingt abzuerkennen.

Da die Akten in Beziehung auf diese schwebende Streitfrage noch lange nicht als geschlossen betrachtet werden dürfen, begnüge ich mich an dieser Stelle mit einem kurzen Hinweis darauf.

Die sich über mehr oder weniger geraume Zeit erstreckende Wirkung der Abwehrfermente auf die überpflanzten Ovarien läßt sich also in keinem unserer Fälle leugnen. Unter dem gegebenen Gesichtswinkel wollen wir nun das Schicksal der auf vorbehandelte Empfänger überpflanzten Eierstöcke betrachten.

Unter den 10 mit Leber vorbehandelten Kaninchen waren nur 3 nicht geschlechtsreif (Nr. 3, 7 und 21). Zur Überpflanzung gelangten meistens (mit Ausnahme von Kaninchen Nr. 23, B.-Z. II, 24) von geschlechtsreifen Tieren stammende Ovarien.

Die Tiere wurden 1, 4, 6, 8 Tage, weiterhin II, 14 II, 24, III, 25 und IV, 9 nach stattgefundener Transplantation seziert.

Die mikroskopische Untersuchung der Pfropfreiser ergab folgendes: das Keimepithel war in einem Falle (Kaninchen Nr. 17, B.-Z. 0, 1) nur stellenweise erhalten anzutreffen.

Am 2. Tage nach der Transplantation (Kaninchen Nr. 17 und 18) erscheint die Tun. alb. sehr stark verbreitert und aufgelockert. An der Peripherie der Zwischenzellen befindet sich eine bedeutende Infiltration, die, in geringerem Grade, sich über das ganze Organ erstrecken kann. Die in ihrem Gefüge gelockerten Zwischenzellen besitzen z. T. ein leicht geschrumpftes Protoplasma und wohl erhaltene Kerne. Von den Follikeln weisen nur die meisten primären ihren normalen Bau auf. Zahlreiche unter ihnen, sowie fast sämtliche sekundäre und alle großen Follikel, erscheinen mehr oder weniger schwer geschädigt.

Am 5. Tage ist die Tun. alb. noch immer in hohem Grade verbreitert und enthält große runde bis ovale Bindegewebszellen. In der Nähe des Transplantationsbodens erkennt man neugebildete, in die Tun. alb. proliferierende Gefäße. Die periphere Infiltrationszone ist stark ausgebildet. Die mit gut erhaltenen Kernen versehenen Zwischenzellen sind intensiv gelb bis braun gefärbt. Die Primärfollikel sind nur vereinzelt gut erhalten. Die meisten befinden sich gleich den Übergangs- und den GRAAF'schen Follikel, im Zustande der Degeneration.

Auch am 7. Tage nach der Transplantation findet man an der Tun. alb. die gleichen Veränderungen und an der Grenze gegen die Zwischenzellen die gleiche Infiltrationszone wie oben. Die Zwischenzellen sind in ihrem Zusammenhange aufgelockert. Die meisten haben unter der Transplantation in mehr oder weniger hohem Grade gelitten: ihr Protoplasma erscheint, im Gegensatz zur Norm, ziemlich intensiv braun gefärbt, jedoch haben die Kerne ihre frühere Struktur noch gut bewahrt. Gut erhaltene Follikel fehlen; die sich noch vorfindenden Exemplare weisen ganz allgemein degenerative Veränderungen verschiedenen Grades auf. Das Follikelepithel der GRAAF'schen Follikel ist stark mit Leukocyten durchsetzt. Fast von allen Berührungspunkten des Ovarium mit dem umgebenden Gewebe dringen zahlreiche neugebildete Gefäße in die Tun. alb. hinein.

Am 9. Tage findet man die Tun. alb. noch stark verbreitert und zahlreiche zentralwärts ziehende Gefäße enthaltend. Mit fortschreitender Vaskularisation des Pfropfreises rückt die periphere Infiltrationszone nach dem Zentrum vor. Die peripher gelegenen Zwischenzellen erscheinen im allgemeinen von normalem Aussehen; die meisten Kerne sind groß, rund mit einer deutlichen Chromatinfärbung. Die zentral gelegenen Zwischenzellen enthalten fast lauter fettig degenerierte Elemente. Gut erhaltene Primärfollikel sind nur in geringer Zahl vorhanden. Die spärlichen Übergangs- und GRAAF'schen Follikel sind sämtlich in Entartung begriffen.

Mitte des 3. Monats bietet die das Organ umgebende bindegewebige Kapsel wechselnde Verhältnisse dar: gelegentlich findet man die Tun. alb. noch stellenweise verbreitert. Auch in bezug auf das Verhalten der Infiltration läßt sich keine allgemein gültige Regel aufstellen: hier und da können sie in spärlichen Resten noch vorhanden sein. Die Gefäßversorgung ist eine wenig ausgiebige. Das Transplantat besteht fast ausschließlich aus wohl erhaltenen Zwischenzellen. Nur ganz vereinzelte Exemplare weisen noch Anzeichen von degenerativen Veränderungen auf. Follikel fehlen vollständig. An manchen Stellen des Reises trifft man zahlreiche hyalin degenerierte Eier umschließende Riesenzellen an.

Die nach einer Beobachtungsdauer von 3 Monaten und 25 Tagen untersuchten Eierstöcke wiesen ein ungleiches Verhalten auf. Der eine Ovarialrest enthält zahlreiche in Zügen und Nestern, auch isoliert vorkommende Zwischenzellen, deren Protoplasma meistens vakuolisiert oder mit feinsten Körnchen infiltriert erscheint und einen schön gezeichneten Kern einschließt. Das andere Transplantat erscheint in Form eines schwammigen, abgekapselte Anhäufungen von Rund- und Riesenzellen enthaltenden Gewebes. In beiden Fällen ist die Vaskulatisation eine mehr oder weniger ausgiebige. Von spezifischen follikulären Gebilden fehlt jede Spur.

Nach Ablauf von etwa 4 Monaten und 9 Tagen findet man das Pfropfreis von einem dünnen bindegewebigen Häutchen umgeben und in der Hauptmasse aus sehr gut erhaltenen Zwischenzellen bestehend. Im übrigen werden Riesenzellen, Reste degenerierter Gefäße und einzelne kleinere Degenerationsherde angetroffen. Follikel fehlen vollständig.

Aus den vorhergehenden Untersuchungen geht also hervor, daß das Keimepithel nur ausnahmsweise und nur kurz nach stattgefundener Transplantation angetroffen werden kann. Die Tunica albuginea war schon am 2. Tage stark aufgelockert und verbreitert, und verharrte etwa bis zum 9. Tage in diesem Zustand. Die früher erwähnte zellige Infiltration des Transplantats trat am 2. Tage deutlich in Erscheinung und begann am 9. Tage von den peripheren Teilen des Transplantats allmählich zentralwärts vorzurücken. Mehr oder weniger zentral gelegene Degenerationsherde waren noch bis in den 5. Monat hinein nachweisbar.

Gefäßneubildung wurde vor dem 5. Tage nicht beobachtet; im übrigen verhielt sie sich wie bei einfacher Homöoplastik.

Etwa am 8. Tage begannen die Zwischenzellen sich langsam zu regenerieren und wiesen zu Beginn des 5. Monats ein völlig normales Aussehen auf.

Die Follikel verfielen sehr viel rascher, als bei einfacher Homöoplastik (d. h. ohne Vorbehandlung), der definitiven Entartung; in einem Falle waren nach 8 Tagen noch vereinzelt normale Primärfollikel zu finden, in einem anderen wieder waren diese Gebilde bereits am 7. Tage sämtlich degeneriert. Nach 4 Tagen fanden sich keine gesunde Sekundärfollikel mehr vor. Nach $2^1/_2$ Monaten waren sämtliche Follikel spurlos verschwunden.

In Präparaten dieser Versuchsreihe wurden verschiedentlich sehr reichlich Riesenzellen gefunden.

Die Größe der Eierstöcke nimmt bei homöoplastischer Ovarientransplantation nach Lebervorbehandlung in der ersten Zeit allmählich zu. Um die Mitte des 3. Monats läßt sich schon eine sehr deutliche Abnahme des Umfanges wahrnehmen. Die Ovarien dieser Versuchsreihe nahmen besonders stark in der Dicke ab.

Mit Ausnahme des einen Falles, wo die Messung eine Verkleinerung des Breitendurchmessers des Uterus und der Uterushörner ergab (Kan. Nr. 22, B.-Z. II, 14; das geschlechtsreife Tier erhält die Eierstöcke eines ebenfalls geschlechtsreifen Kaninchens), waren bei den übrigen Kaninchen die Veränderungen im Umfange des inneren Genitals so unbedeutend, daß sie kaum der Erwähnung würdig erscheinen, um so mehr, als die mikroskopische Untersuchung eine durchaus normale Struktur ergab.

Greifen wir nun, nach dem Vorhergesagten, auf die Versuchsergebnisse von Schöne zurück und vergleichen sie mit den unserigen, so finden wir, daß die Vorbehandlung der Kaninchen mit organfremdem, aber artgleichem Gewebe nicht nur keinen partiell fördernden, sondern einen unbedingt schädigenden Einfluß auf die nachträglich transplantierten Organe ausübt.

3. Homöoplastik unter Verwendung von bei vorbehandelten Tieren exstirpierten Eierstöcken (Vorbehandlung des Spenders).

Die Sonderung der Kaninchen, denen von vorbehandelten Tieren stammende Ovarien implantiert wurden, in eine besondere Gruppe, findet ihre Rechtfertigung auf Grund folgender theoretischer Erwägungen.

Wir haben bereits oben besprochen, daß nach intraperitonealer Einführung von Leber sich im betreffenden Organismus Abwehrfermente gegen dieses körperfremde Material ausbilden, Fermente, die den allmählich erfolgenden Abbau des fremden Organs herbeiführen.

Diese Abwehrfermente werden nicht nur im Plasma, in der Gewebsflüssigkeit, sondern auch in den einzelnen Zellelementen selbst angetroffen, so daß wir im letzten Falle direkt von der Möglichkeit einer intrazellulären Verdauung sprechen können. Es ist ohne weiteres möglich, daß die entsprechende Fähigkeit auch in den Formelementen des Eierstocks zur Ausbildung gelangt.

Wird nun ein solches, von einem mit Leber vorbehandelten Tiere stammendes Ovarium einem normalen anderen Kaninchen auf das Lig. lat. (in der von uns geübten Weise) transplantiert, so wird es hierdurch unter die Wirkung zweier biologischer Faktoren, die sein weiteres Gedeihen beeinflussen, gestellt: wie ein jeder intraperitoneal eingeführter Eiweißkörperkomplex ruft das transplantierte Ovarium die Bildung entsprechender Abwehrfermente hervor. In dieser Hinsicht erscheint es zunächst unter die gleichen Bedingungen wie der Eierstock bei einfacher homöoplastischer Überpflanzung gestellt zu sein.

Von diesem unterscheidet ihn aber der Besitz besonderer intrazellulärer Abwehrfermente. Diese schon im ursprünglichen Besitzer der Ovarien entstandenen Abwehrfermente (gegen Lebereiweiß) finden sich in der Gewebsflüssigkeit und den Zellen des implantierten Organs vor.

Die nach der Transplantation erfolgende Durchtränkung des fremden Organs mit Lymphe bewirkt eine mehr oder weniger bedeutende Verdünnung der im Organ enthaltenden Gewebsflüssigkeit, die auch im weiteren Austausch mit den Körpersäften des Empfängers allmählich ausgelaugt wird.

Die mitausgelaugten Fermente verhalten sich zunächst wie ausgesprochen plasmafremde Körper, lösen also eine Abwehrfermentbildung aus. Wir wollen die neuen im Körper des Empfängers entstehenden Abwehrfermente als „Antifermente" bezeichnen. Den Antifermenten kommt, nach dem früher Gesagten, die Aufgabe zu, die mit dem Ovarium eingeführten Abwehrfermente zu neutralisieren. Da jedoch diese außer dem Plasma auch in den Zellen vorkommen, so muß sich die Antifermentwirkung notwendigerweise auch auf die ovariellen Zellen erstrecken.

Die Bereicherung einer Zelle mit einer neuen funktionellen Eigenschaft — in unserem Falle mit der Eigenschaft zellfremdes Material stufenweise abzubauen — beruht wohl in letzter Linie auf molekulärer Umlagerung der protoplasmatischen Bausteine.

Um nun diese Fähigkeit der Zellen unwirksam zu machen, würden die Antifermente vielleicht eine neue molekuläre Umstimmung des Protoplasmas herbeiführen müssen. Es scheint nicht ausgeschlossen, daß eine solche abermalige Umstimmung eine Schädigung der Zellen bewirken könnte.

Von diesen rein hypothetischen Erwägungen ausgehend, nehme ich a priori an, daß die zelligen Elemente eines von vorbehandelten Kaninchen stammenden Eierstocks von vornherein unter ungünstigere Bedingungen, als das bei einfacher Homöoplastik mit völlig normalen Organen der Fall ist, gestellt sind. Hieraus würden sich die bei derartigen Eierstocküberpflanzungen von mir erhobenen Befunde ohne weiteres erklären lassen.

Das hierher gehörige Beobachtungsmaterial entstammt acht Kaninchen, bei denen die implantierten Eierstöcke nach 3, 4, 6, 7 Tagen, weiterhin nach I, 19, II, 14, III, 14 und IV, 9 einer mikroskopischen Untersuchung unterzogen wurden. Alle 8 Tiere waren geschlechtsreif; mit 2 Ausnahmen (Kan. Nr. 27, B.-Z. 0,4 und Kan. Nr. 29, B.-Z. 0,7) gelangten nur reife Eierstöcke zur Transplantation.

Die überpflanzten Organe weisen folgende Veränderungen auf:

Am 4. Tage findet man die Tun. alb. verbreitert und aufgelockert. Die Infiltrationszone ist stark ausgebildet. Die zentralen Partien des Organs sind nicht infiltiert. An mehreren Stellen wird eine beginnende Gefäßneubildung angetroffen. Die Zwischenzellen können zum größeren Teil noch gut erhalten, event. aber auch fast sämtlich von fettiger Entartung betroffen sein. Es finden sich ganz vereinzelt normale und zahlreiche degenerierte Primärfollikel. Die GRAAF'schen Follikel weisen eine bedeutende Schädigung, mehrere Corpora lutea Infiltration auf. Auffallend groß ist die Zahl entarteter Eizellen.

Nach Ablauf von 4 vollen Tagen erscheint die Tun. alb. noch stark verbreitert und an mehreren Stellen neugebildete allmählich weiter in die Tiefe dringende Gefäße enthaltend. Die Infiltrationszone ist breit und weist eine dichte Anhäufung von Kernen auf; die zentralen Partien des Eierstocks sind gleichfalls in bedeutendem Maße infiltiert. Die Zwischenzellen sind gering an Zahl (das Ovarium entstammt einem nicht geschlechtsreifen Tiere). Es finden sich zahlreiche sehr wohlerhaltene Primär- und einige Sekundärfollikel. Die größeren Follikel befinden sich sämtlich im Zustand der Degeneration.

Am 7. Tag ist die Tun. alb. an mehreren Stellen deutlich verbreitert und aufgelockert, und enthält in größerer Anzahl neugebildete Gefäße. Die periphere Infiltration ist sehr beträchtlich und dringt stellenweise in die Tiefe des Ovariums hinein. Die zentral gelegenen Zwischenzellen erscheinen zum großen Teil degeneriert, die Kernfärbung ist nicht von normaler Intensität. Die Primär- und Übergangsfollikel haben sich nur ganz vereinzelt erhalten. Im übrigen findet man einige in Entartung begriffene Graaf'sche Follikel und Corpora lutea.

Vom 8. Tage an nimmt die Tun. alb. sichtlich an Breite ab; sie besteht aus einem zell- und faserreichen Bindegewebe und enthält ziemlich zahlreiche neugebildete Gefäße. Die Pfropfreiser erscheinen mehr oder weniger stark infiltriert. Die Zwischenzellen haben z. T. ihren normalen Habitus beibehalten; bei den übrigen erscheinen die Zellgrenzen nicht überall scharf ausgeprägt, die Kerne nicht deutlich gezeichnet, wie geschrumpft. Unter den wenig zahlreichen Follikeln findet man nur ganz vereinzelt mehr oder weniger gut erhaltene Primärfollikel, die meisten befinden sich im Zustande der Degeneration.

Nach einem Monat und 19 Tagen findet man das Stroma ovarii zellarm, derbfaserig und sehr gefäßreich. Die Zwischenzellen haben sich im allgemeinen gut erhalten. Follikel fehlen vollständig. Man trifft vereinzelt hyalin degenerierte Eizellen und ziemlich zahlreiche Riesenzellen.

Nach $2\,^1/_2$ Monat erscheint das transplantierte Ovarium von einer dünnen bindegewebigen Kapsel umgeben. Die zentralen Teile sind nekrotisch. Um solche Herde herum kann das Gewebe leicht infiltriert sein. Die übrige Ovarialsubstanz ist frei von jeder Infiltration und besteht aus sehr gut erhaltenen Zwischenzellen. Außerdem findet man vereinzelt degenerierte Primär- und Sekundärfollikel, Riesenzellen und hyaline Schollen.

Um die Mitte des 4. Monats nach der Transplantation herum sind die Eierstöcke an ihrer freien, dem Transplantationsboden entgegengesetzten Oberfläche, bloß von einem dünnen bindegewebigen Häutchen bedeckt. Den Hauptbestandteil der Ovarialreste bilden sehr wohlerhaltene Zwischenzellen und zahlreiche degenerierte Gefäße größeren Kalibers. Von Follikeln fehlt jede Spur.

Nach 4 Monaten und 9 Tagen findet man das Transplantat von einer dünnen Kapsel mit darin eingeschlossenen degenerierten Gefäßen umgeben, und von einem sehr weitmaschigen Gefäßnetz durchzogen. Die mehr zentral gelegenen Partien des Eierstocks erscheinen nekrotisch. Den Hauptbestandteil des Pfropfreises bilden auch hier sehr wohlerhaltene Zwischenzellen. Man trifft hier und da hyalin entartete Eier und Riesenzellen. Follikel fehlten vollständig.

Die Untersuchung der von vorbehandelten Kaninchen stammenden und auf normale Tiere überpflanzten Ovarien — Vorbehandlung des Spenders — ergibt also folgendes: die Tunica albuginea erscheint am 7. Tage noch stellenweise verbreitert und das ganze Ovarium mehr oder weniger gleichmäßig infiltriert. Nekrotische Herde können bis in den 5. Monat hinein bestehen bleiben. Die Gefäßneubildung beginnt am 3. Tage. Die sich erhaltenden Zwischenzellen sehen am 8. Tage nach der Transplantation noch nicht völlig normal aus. Zu derselben Zeit werden normale Primärfollikel nur ganz vereinzelt angetroffen; von sekundären Follikeln finden sich am 7. Tage einzelne gut erhaltene

Exemplare vor. In Präparaten aus dem 3. Monat findet man vereinzelt degenerierte Primär- und Sekundärfollikel.

Eine Reduktion der ursprünglichen Eierstockgröße stellt sich vom 8. Tage ein.

Die Kaninchen Nr. 26, 27, 28, 29 und 30 gingen an interkurrenten Erkrankungen zugrunde und nahmen an Körpergewicht mehr oder weniger beträchtlich ab. Von den getöteten Tieren hatten 2 (Kan. Nr. 31, B.-Z. II, 14 und Kan. Nr. 33, B.-Z. IV, 9) um je rund 150 g zugenommen; nur beim Kan. Nr. 32, B.-Z. III, 14 war ein Verlust von 300 g zu verzeichnen.

Die Zitzen wurden nur beim Kan. Nr. 33, B.-Z. IV, 9 verkleinert aufgefunden. Bei den übrigen Tieren konnte keine Größenabnahme konstatiert werden. Das innere Genitale (Uterus und Uterushörner) nahmen schon zu Beginn des 2. Monats an Breite bedeutend ab. Die Muskulatur war im allgemeinen fast in allen Fällen gut erhalten; so ergab z. B. die mikroskopische Untersuchung des Uterushornes bei Kaninchen Nr. 33, daß die Muskulatur kräftig ausgebildet war.

Als Facit meiner Untersuchungen in den 3 Versuchsreihen von homöoplastischen Ovarientransplantationen ergibt sich etwa folgendes: die Vorbehandlung des Empfängers mit Leber übt eine schädigende Wirkung auf die überpflanzten Eierstöcke, speziell auf den follikulären Apparat, aus. Zwar scheinen in diesen Fällen die Primärfollikel von allen Follikeln überhaupt die widerstandsfähigsten zu sein, jedoch verfallen auch sie allmählich und in kürzerer Zeit, als das bei einfacher Homöoplastik der Fall zu sein pflegt, der Degeneration, so daß bereits im 3. Monat nach Vornahme der Transplantation sich keine Follikel mehr nachweisen lassen.

Überhaupt scheint das überpflanzte Organ sich viel langsamer, als bei einfacher Homöoplastik, zu erholen: seine zentralen Partien bleiben bis in die erste Hälfte des 5. Monats hinein nekrotisch, und die periphere Infiltrationszone fängt erst am 9. Tage nach der Überpflanzung zentralwärts vorzurücken.

Die von vorbehandelten Tieren stammenden Eierstöcke — Vorbehandlung des Spenders — nehmen, im gewissen Sinne, eine Mittelstellung zwischen den beiden Gruppen der einfachen und der mit Empfängervorbehandlung vorgenommenen homöoplastischen Transplantationen ein, insofern, als in Beziehung auf die Follikelerhaltung sie sich eher an die einfache Homöoplastik anlehnen, dagegen hinsichtlich der allgemeinen Regeneration und Wegschaffung nekrotischen Materials den mit Empfängervorbehandlung transplantierten Ovarien fast gleich zu stehen kommen, ja diese in mancher Beziehung noch weit übertreffen.

Das definitive Schicksal der Zwischenzellen ist in allen Fällen homöoplastischer Überpflanzung das gleiche: eine vollständige Regeneration eines mehr oder weniger großen Teils der Zellen.

Die Ovarien werden stets auf einen verschieden großen Bruchteil ihrer ursprünglichen Größe reduziert.

Das Körpergewicht der operierten und später getöteten Tiere nimmt in der Regel an Größe mehr oder weniger zu: bei einfacher Homöoplastik um etwa 550 g, bei vorbehandelten Tieren um rund 220 g, und bei der letzten Gruppe um etwa 150 g.

Der Uterus und die Uterushörner nahmen fast regelmäßig an Breite ab; die Muskulatur erwies sich aber bei geschlechtsreifen Tieren ständig als gut erhalten. (Der Befund am inneren Genitale darf nur mit Vorsicht beurteilt werden, da von denselben Kaninchen keine Kontrollpräparate vorliegen.)

V. Heteroplastik.

Unsere Kenntnisse bezüglich der heteroplastischen Ovarialtransplantation verdanken wir, in der Hauptsache, Arbeiten von PREOBRASCHENSKI und LUKASCHEWITSCH. Von anderen Autoren wurde diese Art der Eierstocküberpflanzung nur in wenigen Fällen geübt (ARENDT, BASSO, KATSCH, MC CONE). Die in den transplantierten Ovarien auftretenden Veränderungen wurden besonders eingehend von PREOBRASCHENSKI studiert.

Die Eierstocküberpflanzungen wurden hauptsächlich bei Kaninchen und Katzen, gelegentlich auch bei Hündinnen vorgenommen. Zur Implantation wurden, unter Umständen, Meerschweinchenovarien verwendet. Ich gedenke aber nicht die Versuchsergebnisse auseinander zu halten, will sie vielmehr fortlaufend und im Zusammenhange besprechen; wenn irgend nötig, werden wichtige Einzelheiten besonders hervorgehoben.

Die Einteilung des Ovarium in die verschiedenen von PREOBRASCHENSKI angegebenen Schichten (Keimepithel, Rindenschichtzone der fettigen Degeneration, Zone der erhalten gebliebenen Segmentalzellen, Markschicht) halte ich, im einzelnen, nicht für zweckmäßig. Der Begriff „Rindenschicht“ ist kein scharfer: die beiden folgenden „Zonen“ lassen sich topographisch nicht näher präzisieren, genau wie auch der Begriff „Markschicht“.

Wir wollen uns daher an ein anderes, allgemeingültigeres topographisches Schema halten: Keimepithel, Tun. alb. (die diesseits der Primordialfollikel, unter dem Keimepithel gelegene derbe Bindegewebsschicht), Stroma sens. strict. (das übrige Bindegewebe), Zwischenzellen und gesamter follikulärer Apparat.

Das Keimepithel wurde in den transplantierten Ovarien nur selten angetroffen: einmal fand PREOBRASCHENSKI bei einem auf ein Kaninchen überpflanzten Eierstock einer Katze, etwa 44 Stunden nach der Transplantation, noch stellenweise Keimepithel (z. T. zweischichtig). In einem anderen Falle beobachtete LUKASCHEWITSCH 9 Monate nach der Transplantation in dem betreffenden Organ gleichfalls nur stellenweise erhaltenes Keimepithel.

Bemerkenswert erscheint der Umstand, daß in den die Heteroplastik betreffenden histologischen Berichten Angaben über postoperative Verbreiterung und Auflockerung der Tun. alb., wie sie bei den schon besprochenen Arten der Ovarientransplantation regelmäßig aufzutreten pflegen, durchweg fehlen. Wir erfahren nur, daß in den ersten auf die Implantation folgenden Tagen eine geringe Infiltration des Pfropfreises auftritt und erst um die Wende der 1. Woche an Stärke ganz bedeutend zunimmt. In dieser

Zeit findet man in den mehr peripher gelegenen Teilen des Transplantats eine zusammenhängende Infiltrationszone und hier und da auch diffuse Ansammlungen von Leukocyten und Wanderzellen in dem übrigen bindegewebigen Gefüge des Ovarium. Am 11. Tage nach der Transplantation findet man gelegentlich im Zentrum des Eierstocks Spuren von Nekrose. Dieser Gewebszerfall nimmt dann allmählich an Ausdehnung zu und scheint später aus dem Transplantat überhaupt nicht mehr zu verschwinden.

Von welchem Zeitpunkt an das Eindringen neugebildeter Gefäße von der Umgebung her in die Substanz des Eierstocks beginnt, ist aus den vorliegenden Protokollen nicht zu ersehen. PREOBRASCHENSKI erwähnt nur, daß nach 8 Tagen junge Gefäßchen im Pfropfreis gesehen wurden.

Im Laufe des 1. postoperativen Monats wird das transplantierte Ovarium von einer mehr oder weniger stark ausgebildeten bindegewebigen Kapsel umgeben. Die vollständige Resorption des Eierstocks kann schon in den 3 auf die Transplantation folgenden Monaten erfolgen.

Die regressiven Prozesse an den Zwischenzellen nehmen von Anfang an einen sehr bedeutenden Umfang an. Schon 2 Tage nach der Transplantation findet man zuweilen lauter fettig degenerierte Elemente vor. Mit dem Vordringen neugebildeter Gefäße scheinen die Zwischenzellen sich wieder allmählich zu regenerieren (PREOBRASCHENSKI (l. c.), Kaninchen Nr. 29, Ovarien einer Katze, B.-Z. 0,11) und auf diese Weise sich bis in den 3. und 4. Monat hinein teilweise erhalten zu können (PREOBRASCHENSKI, Katze Nr. 16, Ovarien von einem Kaninchen B.-Z. III und Kaninchen Nr. 15, Ovarien einer Katze B.-Z. III,2. In diesem letzten Falle war, im Gegensatz zu dem ersten, keine Atrophie des inneren Genitals nachzuweisen).

Normale Follikel wurden von PREOBRASCHENSKI 44 Stunden und 11 Tage nach der Transplantation in der Nähe neugebildeter Gefäße angetroffen. In Transplantaten älteren, aber hier und da auch jüngeren Datums (Anfang des 4. Monats) waren Follikel nicht mehr nachzuweisen.

In einem gewissen Gegensatz dazu stehen 2 von MC CONE (Kaninchen Nr. 4, B.-Z. III,15, Ovarien einer Hündin) und von LUKASCHEWITSCH (Hündin — Ovarien von einer Katze, B.-Z. IX,0) gemachten Beobachtungen. MC CONE pflanzte einem vorher kastrierten Kaninchen Ovarien einer Hündin ein und fand in dem Pfropfreis $3\,^1/_2$ Monate später reifende GRAAF'sche Follikel. Uterus und Uterushörner waren groß und von gesundem Aussehen.

In einem weiteren von LUKASCHEWITSCH veröffentlichen Falle enthielt das Transplantat 9 Monate nach stattgefundener Überpflanzung einige primäre und wenige z. T. mit normalen Eizellen versehene sekundäre Follikel. Daneben fand sich ein cystisch degenerierter GRAAF'scher Follikel und in Degeneration begriffene Corpora lutea. In der Theca vasculosa und der Membrana granulosa einiger Follikel wurden Mitosen beobachtet.

Nach 2 und erst recht nach 3 Jahren verschwindet das heteroplastisch transplantierte Ovarium spurlos, woran sich eine mehr oder weniger hochgradige Atrophie des inneren Genitals anschließt.

Soweit wir jetzt die Ergebnisse der heteroplastischen Ovarientransplantation übersehen können, müssen wir sie im Vergleich zur Auto- und einfachen Homöoplastik, als äußerst ungünstige bezeichnen. Die überpflanzten Eierstöcke erscheinen nicht in der Lage sich dem Körper des neuen Wirtes organisch einzufügen und werden über kurz oder lang von diesem vollständig resorbiert.

VI. Eierstockstransplantation in Männchen.

Die zu dieser Gruppe gehörenden Versuche (lauter Homöoplastiken) wurden hauptsächlich an Kaninchen und Meerschweinchen, in einzelnen Fällen auch an Mäusen und Ratten angestellt.

Die Wahl des Transplantationsbodens und auch der Überpflanzungstechnik variieren innerhalb ziemlich weiter Grenzen. Die Eierstöcke wurden bald in das Innere der Hoden gezwängt, bald an das Peritoneum in der Excav. ves. rect. oder an anderen Stellen des Bauchfells befestigt. Gelegentlich wurde der Transplantationsboden angefrischt und das Pfropfreis in manchen Fällen partiell mit dem Peritoneum umsäumt.

Mit einem Wort: sowohl die Ernährungs- als auch die Druckverhältnisse, denen das Transplantat ausgesetzt wurde, gestalteten sich beinahe von Fall zu Fall verschieden, so daß sich hier eine systematische Gliederung des Materials, in Anbetracht seines verhältnismäßig geringen Umfanges, nicht strikt durchführen läßt.

Im einzelnen zeigen die auf Männchen transplantierten Ovarien folgende Veränderungen: bis zu 3 Tagen nach der Transplantation weist das Keimepithel ein normales Aussehen auf. Einige Tage später (beim Meerschweinchen etwa am 6. Tage) findet man an ihm eine Mehrschichtung, und vereinzelt Mitosen. Von der Oberfläche des Eierstocks senken sich Epithelstränge in die Substanz des Ovarium hinein und können noch 14 Tage nach der Transplantation beobachtet werden. In Präparaten vom Ende des 4. Monats war das Keimepithel noch zu sehen.

Die Tun. alb. scheint die gleichen Veränderungen wie bei den anderen Arten der Transplantation durchzumachen. Auch hier fand sich in einem Präparat vom 3. Tage (Meerschweinchen) eine mehr oder weniger beträchtliche Verbreiterung und Auflockerung des Bindegewebes. Auch befiel die seröse Durchtränkung manchmal das ganze Ovarium.

Gegen Ende der 3. Woche bildeten sich diese Erscheinungen wieder allmählich zurück, wobei die Tun. alb. eine nicht unbeträchtliche Verschmälerung und Verdichtung erfuhr.

In den von Burckhard durchgeführten Versuchen waren die progressiven Prozesse an der Tun. alb. von weit geringerem Umfange; sie stellten sich auch verhältnismäßig später ein. Diese Verschiedenheit in den Befunden der beiden vergleichten Versuchsreihen dürfte wohl in einer Differenz in der Transplantationstechnik ihre Erklärung finden: das Innere eines im Hodengewebe praktizierten Einstichkanals bietet, nämlich, für das weitere Gedeihen eines verhältnismäßig so großen Reises, wie es ein Kaninchenovarium ist, keineswegs die idealsten Bedingungen.

Die verschiedenen Follikelarten litten in sehr wechselndem Grade an den Folgen der Transplantation. Bis zum 20. Tage konnten in Meerschweinchenovarien ziemlich zahlreiche, teilweise mit normalen Eizellen ausgestattete Primärfollikel nachgewiesen werden. Vom 22. Tage werden diese Gebilde an Zahl immer geringer; nach 4 Monaten findet man sie noch meist mit degenerierten Eiern versehen. Zu gleicher Zeit trifft man zahlreiche sekundäre und auch Graaf'sche Follikel mit gut erhaltenen Eizellen.

Beim Kaninchen waren die Resultate in einigen Fällen (Folge der Transplantationstechnik?) z. T. weniger günstige. Es ist jedoch zu bemerken, daß Grigorieff nach Überpflanzung der Eierstöcke in die Exc. ves. rect. schon 2 Monate später einen völligen Schwund der Pfropfreiser konstatieren konnte.

Beobachtungen am Meerschweinchen reichen bloß bis zum Ende des 4. Monats, beim Kaninchen bis zum 8. Monat. Zuletzt war vom Ovarialgewebe nichts mehr zu finden.

Fast in sämtlichen Fällen der Ovarialtransplantation auf Männchen fehlen die näheren Angaben über postoperative Veränderungen an den Zwischenzellen. Es wird nur ganz allgemein bemerkt, daß die Markschicht im größeren oder kleineren Umfange von degenerativen Veränderungen befallen wird, daß Riesenzellen in ihr angetroffen werden usw. Nur in einzelnen Fällen erfahren wir, PREOBRASCHEWSKI, Kaninchen Nr. 6 B.-Z. 0, 14), daß „die epitheloiden Zellen des Stromas fettig degeneriert sind" und daß sie sich auch am Ende des 4. Monats noch nicht erholt haben (BASSO, Kaninchen).

W. SCHULTZ gibt folgende Beschreibung des histologischen Befundes an einem, 19 Tage vorher transplantierten Ovarium: „Die tieferen Teile des Ovarium sind durch Bindegewebe ersetzt. Hier sind die Kerne (Zellen? Verf.) hell, etwas länglich, ziemlich groß, mäßig weit auseinanderstehend und fassen eine undeutlich fibrilläre Grundsubstanz zwischen sich. Dieses Gewebe reicht bis dicht an das Stratum der Ureier heran und nimmt gegen $^2/_3$ des ganzen Umfanges des Ovarium ein." Es bleibt unentschieden, ob damit nicht die Zwischenzellen gemeint seien.

Bei Ovarientransplantationen auf Männchen können also die Eierstöcke anheilen, halten ihre Funktion etwa innerhalb der nächsten 4 Monate (nach FOÀ sogar 5 und länger) bis zu einem gewissen Grade aufrecht, verfallen aber schließlich und ausnahmslos der völligen Resorption. Die Wirkung von Abwehrfermenten dürfte auch in diesen Fällen über jeden Zweifel erhaben erscheinen.

Eine Sonderstellung nehmen in dieser Gruppe der Ovarialplastik die bei ganz jungen, nicht geschlechtsreifen, vorher kastrierten Tieren vorgenommenen Implantationen von ebenfalls sehr jungen Eierstöcken ein. Die näheren Kenntnisse hierüber verdanken wir den schönen an Meerschweinchen und Ratten angestellten Versuchen von STEINACH.

STEINACH transplantierte die Ovarien entweder unter die Bauchhaut oder auf das parietale Peritoneum. In 45 % der Fälle waren die Versuche von Erfolg gekrönt. Nach einer Beobachtungsdauer von 8—9 Monaten „umfaßte das Transplantat alle wesentlichen Bestandteile des funktionierenden Ovarium (p. 82). Die Primärfollikel entwickeln sich zu großen Follikeln mit normaler Eizelle, z. T. gelangen diese Bläschenfollikel zur vollen Reife, z. T. sieht man sie geplatzt oder zurückgebildet in atretische Follikel oder schon umgewandelt in sog. Corp. lutea, welche mit typischen Luteinzellen angefüllt sind."

Dieser Befund erinnert lebhaft an die Ergebnisse der autoplastischen Ovarientransplantationen, ja übertrifft sie in mancher Hinsicht in nicht unbedeutendem Maße.

Die STEINACH'schen Versuche beanspruchen aber in noch manch anderer Hinsicht unser lebhaftes Interesse und so wollen wir sie denn auch etwas ausführlicher besprechen.

STEINACH wies an der Hand zahlreicher, eben erwähnter, an Meerschweinchen und Ratten ausgeführter Versuche, daß die Ausbildung resp. Erhaltung des gesamten sowohl somatischen, als psychischen geschlechtlichen Habitus ausschließlich von der Funktionstüchtigkeit der Hoden und Ovarialzwischenzellen abhänge. Die Gesamtheit dieser Elemente bezeichnet er als „Pubertätsdrüse".

Steinach fand weiter, daß es durch Transplantation von unreifen Ovarien auf jugendliche, kastrierte Männchen sich eine vollständige geschlechtliche Umstimmung des Organismus im Sinne einer mehr oder weniger beträchtlichen Annäherung an den weiblichen Typus herbeiführen lasse, und zwar in dreifacher Hinsicht: 1. werden sämtliche undifferenzierten Anlagen, wie z. B. Zitzen, Warzenhof, Brustdrüsen zu wohl ausgebildeten, den weiblichen ähnlichen Organen; 2. ändern sich der Skelettbau, das Körpergewicht, die Haarbeschaffenheit und Wuchs, der Grad und die Art des Fettansatzes, der Geschlechtstrieb samt einigen spezifischen Reflexen (wie „Abwehr-“ und „Schwanzreflex“) im gleichen Sinne; und 3. erleidet das äußere Genitale eine Größenreduktion, so daß der Penis z. B. sich bis zum Umfange einer Clitoris zurückbildet.

Wurden Teile von Tube und Uterushorn auf das Männchen mit dem Eierstock mit verpflanzt, und blieb das Ovarium nach Einheilung am neuen Ort funktionstüchtig, so erreichten auch die überpflanzten Teile des inneren Genitals ihre normale Größe und allgemeine anatomische Beschaffenheit.

Dieses Resultat erstreckte sich auf sämtliche Fälle mit erhaltenen Ovarienreisern, ganz abgesehen davon, ob sich in diesen alle spezifischen ovariellen Elemente oder nur Zwischenzellen, d. h. „Pubertätszellen“ erhalten hatten.

Als Fazit dieser Untersuchungen ergibt sich für uns die wichtige Tatsache, daß für die Ausbildung und auch für die Erhaltung der allgemeinen und speziellen Geschlechtsmerkmale ausschließlich die Funktion, d. h. die Produkte der inneren Sekretion, die sog. Hormone der Zwischen- resp. Pubertätszellen in Betracht kommen.

Schlußwort.

Die Ovarientransplantationen stützen im weitesten Umfange die bereits in der Einleitung entwickelten Anschauungen über die funktionelle Bedeutung der einzelnen integrierenden Bausteine des Eierstocks, speziell der Zwischenzellen.

Wir sehen nun, daß es die Zwischenzellen sind, die nicht nur einen protektiven, sondern auch einen morphogenetischen (Steinach'sche Versuche) Einfluß auf den Organismus auszuüben vermögen. Wir erfahren ferner, daß gerade dieser Bestandteil des Ovariums sich bei Überpflanzungen (vor allem bei den für uns wichtigen auto- und homöoplastischen Transplantationen) am längsten erhält.

Bedenken wir noch, daß die Periode der geschlechtlichen Tätigkeit bei Tieren (in unserem Falle hauptsächlich bei Kaninchen) sich nur über wenige Jahre erstreckt, und daß somit zu erwarten ist, daß die Lebensfähigkeit der Zwischenzellen im transplantierten Ovarium sich beim Menschen z. B. entsprechend verlängern müßte, so kommen wir zu dem Schluß, daß die Vornahme der Ovarientransplantation bei Frauen (in ausgesuchten Fällen natürlich) vom tierexperimentellen Standpunkte aus betrachtet, als durchaus gerechtfertigt erscheint.

Es bleibt einer weiteren Arbeit vorbehalten, die bis jetzt bekannt gewordenen Ergebnisse solcher Transplantationen am Menschen zusammen-

zustellen, sie kritisch zu prüfen und daraus eine allgemeine klinische Bewertung der Eierstocküberpflanzungen abzuleiten.

Zum Schluß ist es mir eine besonders angenehme Pflicht auch an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Borst, für die Anregung zur vorliegenden Arbeit sowie für die bei der Durchsicht der gewonnenen Resultate mir in liebenswürdigster Weise zuteil gewordene Unterstützung meinen innigsten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

1) Abderhalden, E., Abwehrfermente des tierischen Organismus, 2. Aufl., Berlin 1913.
2) Amico-Roxas, S., La trapiantozione ovarica in rapporto al processo dell' ovulazione, della gravidanza e del metabolismo organico, Arch. di ostetric. e ginec. Napoli, Vol. 8 p. 262 1901 (zit. bei Basso).
3) Arendt, E., Ovarientransplantationen, Verhdlg. d. Gesellsch. deutsch. Naturf. u. Ärzte, 70. Verslg., II, 2 p. 173, Leipzig 1898.
4) —, Über Ovarientransplantation, Verhdlg. d. Gesellsch. deutsch. Naturf. u. Ärzte, 77. Verslg. II 2 p. 230, Leipzig 1906.
5) Basso, G. L., Über Ovarientransplantation, Archiv f. Gynäkol. Bd. 77 p. 51 1906.
6) Borst, Ovariumtransplantation, Aschoff's Pathol. Anat. Bd. I p. 633 3. Aufl. 1913.
7) —, Die Verpflanzung normaler Gewebe in ihrer Beziehung zur zoologischen und individuellen Verwandtschaft, Internat. Kongr. f. Med., Sektion III p. 171 ff. (Geschlechtsdrüsen p. 209 ff.), London 1913.
8) Burckhardt, G., Ein Beitrag zur Ovarientransplantation (Transpl. von Ovarien in den Hoden bei Kaninchen), Ziegler's Beiträge Bd. 43 p. 499 1908.
9) —, Beitrag zur Ovarialtransplantation, Zentralbl. f. Gynäk. Bd. XXXII Nr. 5.
10) Carmichael, E. Scott, Conservative surgery of the uterus and ovaries; its possibilitiesfrom the experimental standpoint., Edinburgh Med. Journal. 1909, New Series Vol. II Nr. 3 p. 242.
11) —, The possibilities of ovarian grafting in the human subject, as judged from the experimental standpoint. The Journ. of Obstetr. and Gynaec. of the British Empire, Vol. XI Nr. 3 p. 215, London 1907.
12) Carmichael, E. Scott u. Marshall, F., The correlation of the ovarian and uterine functions, Proceedings of the Royal Soc., Series B, Vol. 79 NB. 533 p. 387, London 1907.
13) Carrel, A. et Guthrie, C. C., Technique de la transplantation homoplastique de l'ovaire, Compt. rend. Societe de Biologie p. 466, Paris 1906.
14) Chrobak, R., Einverleibung des Eierstockgewebes, Zentralbl. f. Gyn. p. 521 1896.
15) Dubois, Zur Frage der sogenannten Ausfallserscheinungen, Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 37 H. 2.
16) Foà, Innesto di ovaie in rapporto con alcune questioni di biolog. gen., Rivista di scienze biolog. Vol. 11 No. 6 et 7 1900 (zit. n. Basso).
17) —, Innesto di ovaie, Arch. ital. di biol., Vol. 34 p. 43, Torino 1900.
18) —, Sull' innesto delle ovare, Rivista di biolog. gen. No. 4 –6, Torino 1901, in: Annal. d'ost. e gin. p. 1088 1901.
19) —, Arch. ital. di biol. Vol. 35 p. 364, Torino 1901.
20) —, s. Borst Lit.-Nr. 7.
21) Frank, Über Transplantation der Ovarien, Zentralbl. f. Gyn. p. 444 1898.
22) Friedberger, E. u. Ungermann, E., Giftwirkung artgleicher Organextrakte, Jahreskurse f. ärztl. Fortbildg. Oktoberheft, p. 39 ff. 1913.
23) Grigorieff, W., Die Schwangerschaft bei der Transplantation der Eierstöcke, Zentralbl. f. Gynäk. p. 663 1897.
24) —, Zur Frage der Ovarientransplantation, In.-Diss., St. Petersburg 1897 (russisch.)
25) Guthrie, C. C., Results of ovarian transpl. on body weight and egg weights in fowls, The Journ. of the Amer. Med. Ass. Chicago Vol. 51 p. 1314 1908.

26) Herlitzka, A., Einiges über Ovarientransplantation, Biolog. Zentralbl. Bd. 20 p. 619 1900.
27) —, Rierche sul trapiantamento. Il trapiant. di ovaie, Festschr. z. 25jähr. Jubil. v. Prof. Luciani, Milano 1900.
28) —, Arch. ital. di biol., Vol. 34 p. 106 1900.
29) Higuchi, Shigeji, Über die Transplantation der Ovarien, Archiv f. Gynäk. Bd. 91 p. 214 1910.
30) Jayle, F., Greffes ovariennes, Bulletin, Soc. anat. de Paris Vol. 72 p. 641 1897.
31) Katsch, B., Lesions anat. path. des ov. transpl., These de Dorpat. Jan. 1901 (ref. in Frommel's Jahresber. p. 208 1902).
32) —, Zur Histologie des transpl. Eierstocks, Russ. mediz. Rundschau Bd. 8 p. 462 u. Bd. 9 p. 522 1904.
33) Kehrer, Über Ausfallserscheinungen, Gynäkol. Gesellsch. zu Dresden (ref. im Zentralbl. f. Gynäk. Nr. 31 p. 1157 1913.
34) Knauer, E., Einige Versuche über Ovarialtransplantation bei Kaninchen, Zentralblatt f. Gynäk. p. 524 1896.
35) Knauer, E., Bemerkung zu der Mitteilung d. H., Dr. W. Grigorieff (s. unter Nr. 20), Zentralbl. f. Gynäk. p. 842 1897.
36) —, Zur Ovarientransplantation. Geburt am normalen Ende der Schwangerschaft nach Ovarialtransplantation beim Kaninchen, Zentralbl. f. Gyn. p. 201 1898.
37) —, Zu Dr. Arendt's Demonstration u. Bemerkungen zur Ovarialtransplantation, Zentralbl. f. Gynäk. p. 1257 1898.
38) —, Über Ovarialtransplantation, Wien. klin. Wochenschr. Bd. 12 p. 1219 (Disk. p. 1243) 1899.
39) —, Die Ovarientransplantation, Archiv f. Gynäk. Bd. 60 p. 322 1900.
40) Labusquiere, R., Greffes ovariques, leurs resultats, Annales de Gynec. et d'Obstetr. Paris Vol. L p. 123 1898.
41) Limon, Observations sur l'etat de la „glande interstitielle" dans les ovaires transplantes, Journ. de Physiol. et Pathol. gener. Paris Vol. VI p. 864 1904.
42) —, Note sur la transpl. de l'ovaire, Compt. rend. des Seances et memoires de la Soc. de Biol. Tome LVII Nr. 26 p. 143, Paris 1904.
43) Lukaschewitsch, W. I., Eierstocküberpflanzungen, Einige Tierversuche, Nr. 29 p. 914, Wratsch 1901 (russisch).
44) Magnus, Norsk. Mag. f. Loegividinsk., Nr. 5, Kristiania 1907 (ref. im Zentralbl. f. Gynäk. Nr. 23 1909).
45) Marchand, F., Der Prozeß der Wundheilung mit Einschluß der Transplantation, Deutsche Chirurgie Lief. 16, F. Enke, Stuttgart 1901.
46) Marchese, Über Ovarialtransplantation, Arch. ital. di ginec. di Napoli, Aug. 1898 (ref. in: Mauclaire, Autogreffes sous-cutanees des ovaires apres salp.-ovariectomie. XIII. Congr. intern. de Medicine. Sect. d'obst. et de gyn., Compt.-rend. p. 418, Paris 1900).
47) Marschall, F. u. Jolly, W., Results of Removal and transplant. of Ovaries, Transactions of the Royal Soc. of Edinburgh Vol. XLV Part. III Nr. 21 p. 589 1908.
48) Mc Cone, Preliminary report of transpl. of the Ovaries, The Amer. Journ. of Obstetr. u. dis. of wom. and children, New York Vol. 40 p. 214 1899.
49) —, Transplant. of the ov., Med. soc. of State Californ. April 18—20 1899.
50) Mc Ilroy, A. Louise, Some Experimental Work up. the physiol. Funct. of the Ovary, The Journ. of Obstetr. u. Gynaec. of the Brit. Emrire. Vol. XXII No. 1 July, p. 19 1912.
51) Meyer, R. u. Ruge II, C., Über Corp.-lut.-Bildung und Menstruation in ihrer zeitlichen Zusammengehörigkeit, Zentralbl. f. Gynäk. Nr. 2 p. 50 1913 (weiterhin: Zentralbl. f. Gynäk. Nr. 36 p. 1333; Archiv f. Gyn. Bd. C H. 1 1913).
52) Morris, Rob. T., The ovarian graft, The New York, Medic. Journal. New York Oct. 5 p. 436 1895.
53) Mosbacher, E. u. Meyer, E., Klinische und experim. Beiträge zur Frage d. sog. Ausfallserscheinungen, Monatsschr. f. Geb. u. Gynäk. Bd. 37 H. 3.
54) Nicholson, Eine Übersicht über die Literatur d. Ovarialtranspl., Univers. of Pennsylv. med. bull. Vol. XIV p. 401 January 1902 (ref. im Zentralbl. f. Gyn. Nr. 6 1903).
55) Pankow, Über Reimplantation d. Ovar. b. Menschen, Verhdlg. d. Gesellsch. deutsch. Naturf. u. Ärzte 78. Versig. zu Stuttgart, II 2 p. 177, Leipzig 1907.
56) Preobraschenski, W. W., Experimentelle Beiträge zur Frage d. Ovarialtranspl. (Implantat. v. Eierst. in die Bauchhöhle b. Männch.) Schurnal akuscherstwa i schenskich bol. St. Peterburg Vol. XII No. 9 p. 887 (russisch.).

57) Preobraschenski, W. W., Über Veränderungen d. Eierstockgewebes bei verschiedenen Transplantationsbedingungen, Schurnal ak. i schensk. bol. St. Petersburg, Vol. XIV No. 4 p. 461 u. 672 (russisch) 1900.
58) Ribbert, H., Über Transplantation von Ovarien, Archiv f. Entwicklungsmechan. d. Organ. Bd. 7 p. 688 1898.
59) Rubinstein, H., Über d. Verhalt. d. Uter. n. d. Exstirpation beider Ovarien u. n. ihrer Transplant. an eine andere Stelle d. Bauchhöhle, St. Petersburger med. Wochenschr. Bd. 31 p. 281 1899.
60) Sauvé, L., Les greffes ovariennes envisagées au point de vue de la pratique chirurgicale, Thèse, Paris 1909.
61) Schultz, W., Transplantation der Ovarien auf männl. Tiere, Zentralbl. f. Path. u. path. Anat. II p. 200, Jena 1900.
62) —, Ovarienverpflanzung, Monatsschr. f. Gynäk. u. Geb. Bd. 16 p. 989 1907.
63) —, Archiv f. Entwicklungsmechanik Bd. 29 1910.
64) Seitz, L., Innere Sekretion und Schwangerschaft, Leipzig 1913, Verl. v. I. A. Barth.
65) Solowieff, P., Über Ovarialtransplantation, Bulletin Biologique (Sprawotschnyi listok biologa), Jurieff. No. 17 p. 264 1908 (russisch).
66) Schöne, G., Über Transplantationsimmunität, Münch. med. Wochenschr. p. 457 1912.
67) —, Die heteroplastische und homöoplastische Transplantation, Berlin 1912, Verl. v. J. Springer.
68) Steinach, E., Willkürliche Umwandlung von Säugetiermännchen in Tiere mit ausgeprägt weiblichen Geschlechtscharakteren und weiblicher Psyche. Pflüger's Archiv f. Physiol. Bd. 144 p. 71, Bonn 1912.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel I.

Fig. 1. Autoplastisch überpflanzter Eierstock eines reifen Kaninchens. Beobachtungszeit 4 Monate und 12 Tage. Zahlreiche wohl erhaltene und auch hyalin degenerierte primäre, je ein sekundärer und ein Graaf'scher Follikel, letzterer mit normaler Eizelle. Rechts Blutcyste. Züge gesunder Zwischenzellen. Vergrößerung 60/I. (Zeiß-Apochr. 16, Komp.-Ok. 2.)

Fig. 2. Zwischenzellen aus dem gleichen Präparat bei 125facher Vergrößerung. Im oberen Teile des Bildes degenerierte Gefäße des Lig. lat. (Peritonealfalten). (Apochr. 4, Komp.-Ok. 2.)

Fig. 3. Homöoplastik. Ein reifer Eierstock auf ein nicht voll ausgebildetes Kaninchen überpflanzt. Beobachtungszeit 5 Monate und 16 Tage. Verdickte bindegewebige Kapsel, sehr gut erhaltene Zwischenzellen mit neugebildeten Gefäßchen, zentrale Nekrose. Vergrößerung 125/I. (Apochr. 4, Komp.-Ok. 2.)

Fig. 4. Homöoplastisch transplantiertes Ovarium eines nicht voll entwickelten Kaninchens auf ein geschlechtsreifes Tier. Beobachtungszeit $2^1/_2$ Monate. Riesenzellen mit eingeschlossenen amorphen Massen (hyalin degenerierte Zonae pellucidae?). Vergrößerung 250/I. (Apochr. 4, Komp.-Ok. 4).

Sämtliche Figuren sind gezeichnet von cand med. Frl. B. Neresheimer (München).

Lebenslauf.

Am 23. V. 1888 wurde ich, Anatol Tschernischoff, in St. Petersburg als Sohn des Dr. med. Jwan Tschernischoff geboren. In meinem 11. Lebensjahre kam ich auf das Dritte St. Petersburger humanistische Gymnasium und erlangte daselbst, im Mai 1906, mein Reifezeugnis. Im September 1906 bezog ich die Militär-Medizinische Akademie zu St. Petersburg, die ich aber bald verließ um mich Ende Mai 1907 an der Kaiser-Wilhelm Universität, Straßburg i. E., immatrikulieren zu lassen. Daselbst studierte ich 7 Semester lang und legte gegen Ende des 5. Semesters die ärztliche Vorprüfung ab. Seit dem W.-S. 1910/11 bis einschließlich des S.-S. 1913 gehörte ich der Münchener Universität als Studierender an.

Während meiner Studienzeit habe ich Vorlesungen gehört, u. a. bei: A. A. Maximow, Skoritschenko, S. J. Terjoschyn (St. Pertersburg), Bethe, Braun, Chiari, Czerny, Ewald, Fehling, H. Freund, Hofmeister, Moritz, Schmiedeberg, G. Schwalbe, Spiro, Weidenreich (Straßburg i. E.), Amann, v. Angerer, Borst, Döderlein, Edens, Emmerich, v. Gruber, Kraepelin, Fr. v. Müller, Neubauer, v. Pfaundler, v. Tappeiner (München).

G. Pätz'sche Buchdr. Lippert & Co. G. m. b. H., Naumburg a. d. S.

G. Pätz'sche Buchdr. Lippert & Co. G. m. b. H., Naumburg a. d. S.